Serie Farmacia Actual
TÍTULO:
manual de tecnología farmacéutica
ISBN: 978-84-8086-600-2
COORDINADORES:
Mª del Carmen Lozano
Damián Córdoba
Manuel Córdoba
INCLUYE:
contenido adicional en línea
ELSEVIER
booksmedicos.org

Manual de tecnología farmacéutica

Manual de tecnología farmacéutica

M.ª del Carmen Lozano

Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia,
Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid

Damián Córdoba

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense de Madrid

Manuel Córdoba

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia,
Universidad Complutense de Madrid

booksmedicos.org

ELSEVIER

Ámsterdam Barcelona Beijing Boston Filadelfia Londres Madrid
México Milán Múnich Orlando París Roma Sídney Tokio Toronto

© 2012 Elsevier España, S.L.
Travessera de Gràcia, 17-21 - 08021 Barcelona, España

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.

ISBN: 978-84-8086-600-2

Depósito legal: B-15.929-2012

Coordinación y producción editorial: Fotoletra S.A.

Advertencia

La farmacia es un área en constante evolución. Aunque deben seguirse unas precauciones de seguridad estándar, a medida que aumenten nuestros conocimientos gracias a la investigación básica y clínica habrá que introducir cambios en los tratamientos y en los fármacos. En consecuencia, se recomienda a los lectores que analicen los últimos datos aportados por los fabricantes sobre cada fármaco para comprobar la dosis recomendada, la vía y duración de la administración y las contraindicaciones. Es responsabilidad ineludible del médico determinar las dosis y el tratamiento más indicado para cada paciente, en función de su experiencia y del conocimiento de cada caso concreto. Ni los editores ni los directores asumen responsabilidad alguna por los daños que pudieran generarse a personas o propiedades como consecuencia del contenido de esta obra.

El Editor

ÍNDICE

COLABORADORES vii
PRÓLOGO ix

PARTE 1 • Introducción

CAPÍTULO 1 Introducción a la tecnología farmacéutica 3

PARTE 2 • Operaciones básicas farmacéuticas

CAPÍTULO 2 Reducción del tamaño de partícula 13
CAPÍTULO 3 Separación y clasificación de partículas por tamaño 21
CAPÍTULO 4 Mezcla de sólidos 33
CAPÍTULO 5 Aglomeración de partículas 43
CAPÍTULO 6 Microencapsulación 51
CAPÍTULO 7 Compresión 61
CAPÍTULO 8 Filtración 73
CAPÍTULO 9 Extracción 81
CAPÍTULO 10 Desecación y atomización 95
CAPÍTULO 11 Liofilización 109

PARTE 3 • Sistemas dispersos farmacéuticos

CAPÍTULO 12 Sistemas dispersos 125
CAPÍTULO 13 Sistemas dispersos homogéneos: disoluciones 131
CAPÍTULO 14 Sistemas dispersos heterogéneos: suspensiones 143
CAPÍTULO 15 Sistemas dispersos heterogéneos: emulsiones 155
CAPÍTULO 16 Sistemas dispersos heterogéneos: aerosoles 163

PARTE 4 • Preformulación y diseño de medicamentos

CAPÍTULO 17 Criterios biofarmacéuticos de la administración de medicamentos 171
CAPÍTULO 18 Control de la liberación de fármacos 181
CAPÍTULO 19 Preformulación de medicamentos 193
CAPÍTULO 20 Caracterización físico-química de un fármaco 199
CAPÍTULO 21 Caracterización granulométrica de sólidos 205
CAPÍTULO 22 Reología de materias primas de uso farmacéutico 219
CAPÍTULO 23 Estudios de estabilidad 235
CAPÍTULO 24 Normas de correcta fabricación de medicamentos 247
CAPÍTULO 25 Materias primas de uso farmacéutico 259
CAPÍTULO 26 Acondicionamiento de medicamentos 281

PARTE 5 • Formas farmacéuticas

CAPÍTULO 27 Comprimidos 293
CAPÍTULO 28 Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas 311
CAPÍTULO 29 Comprimidos especiales 325
CAPÍTULO 30 Cápsulas gelatinosas flexibles 335
CAPÍTULO 31 Cápsulas gelatinosas rígidas 343
CAPÍTULO 32 Otras formas sólidas orales 355
CAPÍTULO 33 Formas líquidas de administración oral 361
CAPÍTULO 34 Formas de administración parenteral 373
CAPÍTULO 35 Formas de administración pulmonar 387
CAPÍTULO 36 Formas de administración ocular 393
CAPÍTULO 37 Formas de administración ótica y nasal 401
CAPÍTULO 38 Formas de administración cutánea 411
CAPÍTULO 39 Formas de administración rectal 425
CAPÍTULO 40 Formas de administración vaginal 435

ÍNDICE ALFABÉTICO 441

CONTENIDO WEB

Autoevaluación por capítulo
Problemas (capítulos 3, 9, 10, 15, 21, 34)
Bibliografía general
Galería de imágenes

COLABORADORES

MÓNICA ARACIL FERNÁNDEZ
Farmacéutica comunitaria, Toledo, España.

PEDRO BARATA COELHO
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

ANTONIO BOIX MONTAÑÉS
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia, Universidad de Barcelona, Barcelona, España.

FERNANDO CARO CANO
Coordinador del Grado de Farmacia, Facultad de Ciencias Biosanitarias, Universidad Francisco de Vitoria, Madrid, España.

M.ª CONCEPCIÓN CIVERA TEJUCA
Departamento de Química Física II (Fisicoquímica Farmacéutica), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

DAMIÁN CÓRDOBA DÍAZ
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

MANUEL CÓRDOBA DÍAZ
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

MIGUEL DE CASTRO VÍTORES
Donostia International Physics Center (DIPC), San Sebastián, España.

FERNANDO DE JESÚS FRANCO
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

BEGOÑA ELORZA BARROETA
Departamento de Química Física II (Fisicoquímica Farmacéutica), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

M.ª ÁNGELES ELORZA BARROETA
Departamento de Química Física II (Fisicoquímica Farmacéutica), Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

MANUEL IBARRA LORENTE
Subdirección General de Inspección y Control de Medicamentos, Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, Madrid, España.

CARLA M. LOPES
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

M.ª DEL CARMEN LOZANO ESTEVAN
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

RAFAEL LOZANO FERNÁNDEZ
Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

CRISTINA MARTÍNEZ ROLDÁN
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

GEMA JULIA MUÑOZ DE MIER
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

CRISTINA NARANJO ORTIZ
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

ELISABETH PEETERS
Laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Gent, Bélgica.

JAVIER PÉREZ DE DIEGO
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

CARLOS SANTIAGO ROMERO MAGDALENA
Departamento de Bioquímica y Biología Molecular, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

RITA SANCHES OLIVEIRA
Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade Fernando Pessoa, Porto, Portugal.

DELFIM SANTOS
Faculdade de Farmácia, Universidade do Porto, Porto, Portugal.

M.ª DEL MAR VALERO GRIÑÁN
Departamento de Farmacia, Facultad de Farmacia, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

M.ª DOLORES VEIGA OCHOA
Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Facultad de Farmacia, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, España.

JURGEN VERCRUYSSE
Laboratory of Pharmaceutical Technology, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Ghent University, Gent, Bélgica.

FRANCISCO ZARAGOZÁ ARNÁEZ
Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Alfonso X El Sabio, Madrid, España.

PRÓLOGO

Este prólogo es fruto de la edad y de la osadía. Por mi edad, que me ha permitido ser profesor de los tres editores de esta obra en sus primeros cursos de Farmacia, y quizás por ello me solicitaron que la prologara, y por mi osadía, pues acepté, sin dudarlo, a pesar de que los restantes autores de este libro son destacados especialistas de tecnología farmacéutica o campos afines, y, por lo tanto, mucho más capacitados que yo para hacerlo.

Esta obra ha sido realizada por un selecto grupo de profesores de Tecnología Farmacéutica de universidades españolas y portuguesas con base en su experiencia adquirida de primera mano al enfrentarse diariamente a la docencia de dicha materia. Con ellos hemos colaborado profesores de otras materias en la realización de diversos temas, de los que por nuestra investigación o nuestra docencia somos especialistas.

El presente texto está inicialmente dirigido a los estudiantes que se enfrentan por primera vez al reto que supone caracterizar las propiedades físicas y químicas de las materias primas, excipientes, principios activos, etc., así como conocer las diversas formas farmacéuticas y los diferentes procesos de fabricación que darán lugar a los medicamentos. Sin embargo, también hemos pensado en los profesionales que quieran poner al día sus conocimientos, pues, como decía D. Hilarión, el boticario de *La Verbena de la Paloma:* «Hoy las ciencias adelantan que es una barbaridad».

Intentamos presentar una obra integrada, coherente y de fácil consulta, que ayude al aprendizaje duradero, evitando caer en un exceso de información que impida diferenciar lo esencial de lo superfluo.

Confiamos en que esta obra no defraude las esperanzas que los lectores hayan puesto en ella y les permita adquirir los conocimientos necesarios para superar con brillantez las asignaturas de Tecnología Farmacéutica o reciclar los conocimientos adquiridos con anterioridad.

Rafael Lozano Fernández
Catedrático de Química Inorgánica
Facultad de Farmacia
Universidad Complutense de Madrid

PARTE 1

Introducción

Índice de capítulos

1. Introducción a la tecnología farmacéutica 3

CAPÍTULO 1

Introducción a la tecnología farmacéutica

M. Carmen Lozano Estevan

CONCEPTO DE FARMACIA GALÉNICA

El término «galénica» se acuñó en honor a Galeno (siglo II: 129 [Pérgamo]-216 [Roma]), que no sólo se convirtió en una autoridad médica, sino también farmacéutica. Gracias a la gran labor de Galeno como recopilador incansable del saber médico del momento y perfeccionador tanto de las teorías hipocráticas como de la práctica farmacéutica, nació una asignatura dedicada al estudio de la composición de los medicamentos. Dicha asignatura se denominó «Farmacia Galénica».

Hoy en día el término «farmacia galénica» hace referencia al conjunto de conocimientos necesarios para la formulación, control y elaboración de una forma farmacéutica que garantice la seguridad y eficacia terapéutica para la que fue concebida.

Partiendo de la definición anterior, la farmacia galénica abarca muchas materias diferentes dentro del campo de las ciencias farmacéuticas, todas ellas relacionadas con las fases del desarrollo galénico de un fármaco (fig. 1.1).

El presente libro se centra en una de las materias más extensas que comprende la farmacia galénica: la «tecnología farmacéutica».

Se define «tecnología farmacéutica» como el conjunto de los conocimientos, de las operaciones básicas y de los procesos tecnológicos encaminados a la formulación, elaboración y control de medicamentos, eficaces, seguros y estables, en sus distintas formas farmacéuticas.

La tecnología farmacéutica se presenta hoy en día como una ciencia aplicada, con un alto contenido tecnológico y sanitario. Su campo de trabajo abarca desde el estudio de la transformación de sustancias medicamentosas en medicamentos dispuestos para su inmediata utilización hasta la valoración final de los aspectos terapéuticos tras la administración de un medicamento, si bien el aspecto fundamental es el estudio de los métodos de elaboración de medicamentos, incluyendo todas sus implicaciones tecnológicas y biofarmacéuticas.

Las asignaturas que comprenden la materia de tecnología farmacéutica, tal como están descritas en los nuevos planes de estudio de farmacia de las diferentes facultades españolas, son una iniciación para el estudiante de farmacia en el aprendizaje de todo lo que conlleva el medicamento, desde el diseño del medicamento hasta la elaboración en su forma farmacéutica adecuada.

Por todo lo anteriormente comentado, el objetivo del presente *Manual de Tecnología Farmacéutica* es iniciar al alumno en el conocimiento de las operaciones básicas y los procesos tecnológicos encaminados a la formulación, elaboración y control de medicamentos en sus distintas formas farmacéuticas.

DEFINICIONES: PRINCIPIO ACTIVO, EXCIPIENTE, MATERIA PRIMA Y FORMA FARMACÉUTICA

El 22 de diciembre de 1990 se publicó en el Boletín Oficial del Estado la Ley 25/1990, de 20 de diciembre, del medicamento, cuyo

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

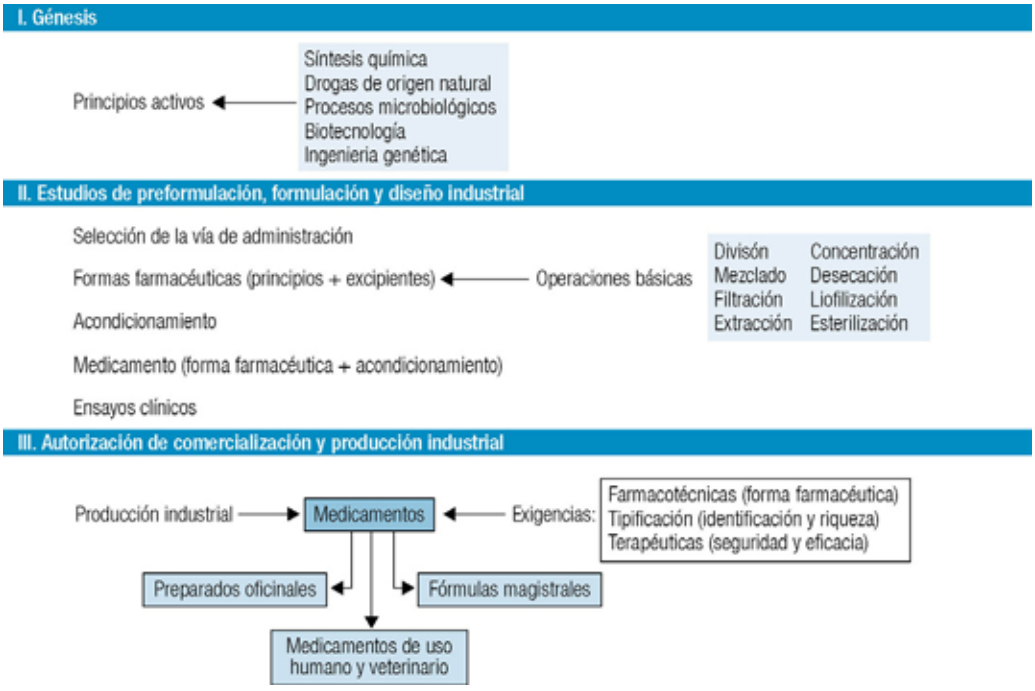


FIGURA 1.1 Fases del desarrollo galénico de un medicamento.

objetivo principal era contribuir a la elaboración de medicamentos seguros, eficaces, de calidad, identificados correctamente y con la información adecuada. En el título II, capítulo I se determinan, por primera vez, los medicamentos legalmente reconocidos, así como las definiciones básicas para la elaboración de estos.

En el año 2006, el 26 de julio, la Ley 25/1990 queda derogada por la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.

En el título II, capítulo I de dicha ley se establecen una serie de modificaciones respecto a la Ley 25/1990. Entre ellas cabe destacar el abandono del concepto de especialidad farmacéutica sobre el que ha venido asentándose la normativa española hasta el momento, y que afecta a la definición de los medicamentos legalmente reconocidos, la nueva definición de medicamento de uso humano, el concepto de genérico armonizado en la Unión Europea y la incorporación de la definición de medicamento de uso veterinario.

Algunas de las definiciones establecidas por la Ley 29/2006 en el título II, capítulo I, artículo 8 son las que se exponen a continuación:

- *Principio activo:* toda materia, cualquiera que sea su origen (humano, animal, vegetal, químico o de otro tipo), a la que se atribuye una actividad apropiada para constituir un medicamento.
- *Excipiente:* aquella materia que, incluida en las formas galénicas, se añade a los principios activos o a sus asociaciones para servirles de vehículo, posibilitar su preparación y estabilidad, modificar sus propiedades organolépticas o determinar las propiedades fisicoquímicas del medicamento y su biodisponibilidad.
- *Materia prima:* toda sustancia, activa o inactiva, empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterada, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.
- *Forma galénica o forma farmacéutica:* la disposición a que se adaptan los principios activos y excipientes para constituir un medicamento. Se define por la combinación de la forma en la que el producto farmacéutico es presentado por el fabricante y la forma en la que es administrada.
- *Producto intermedio:* el destinado a una posterior transformación industrial por un fabricante autorizado.

MEDICAMENTOS LEGALMENTE RECONOCIDOS

Sin perder la esencia de la Ley 25/1990 del medicamento, de elaborar y autorizar medicamentos con unas garantías y requisitos exigibles (cuadro 1.1), en el capítulo I, artículo 7 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, se establece una clasificación de los medicamentos legalmente reconocidos (cuadro 1.2).

Medicamentos de uso humano y de uso veterinario elaborados industrialmente o en cuya fabricación intervenga un proceso industrial

MEDICAMENTOS DE USO HUMANO

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades para el tratamiento o prevención de enfermedades en seres humanos o que pueda usarse en seres humanos o administrarse a seres humanos con

CUADRO 1.1 Garantías y requisitos exigibles de elaboración y autorización de medicamentos (Ley 29/2006)

Garantía de calidad

Todo medicamento debe alcanzar los requisitos de calidad que se establezcan

Requisitos

- Composición cualitativa y cuantitativa claramente definida y establecida
- La Real Farmacopea Española es el código que establece la calidad que deben cumplir los principios activos y excipientes que entran en la composición de los medicamentos de uso humano y veterinario

Garantía de seguridad

Todo medicamento debe ser seguro, y en condiciones normales de utilización no producir efectos tóxicos o indeseables desproporcionados al beneficio que procura

Requisitos

- Los medicamentos, principios activos y materias primas que compongan aquellos serán objeto de los estudios toxicológicos y clínicos que permitan garantizar su seguridad en condiciones normales de uso
- Los estudios toxicológicos deberán realizarse de acuerdo con las buenas prácticas de laboratorio establecidas
- Las garantías de seguridad del medicamento se extenderán a los riesgos relativos a su utilización y, en particular, a cualquier riesgo de efectos no deseados para el medio ambiente

Garantía de eficacia

Todo medicamento debe ser eficaz en las indicaciones terapéuticas para las que se ofrece

Requisitos

- La eficacia de los medicamentos deberá establecerse en base a la realización de estudios preclínicos y ensayos clínicos
- Los estudios en animales deberán diseñarse y realizarse de forma que permitan conocer el perfil farmacológico global de la sustancia. Se cumplirá la normativa en materia de protección de animales utilizados para fines científicos
- El efecto terapéutico obtenido en los ensayos debe cuantificarse para las distintas dosis y en todas las indicaciones solicitadas. Se respetarán los requisitos éticos establecidos para la investigación con seres humanos

Garantía de identificación

Todo medicamento debe estar correctamente identificado

(Continúa)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CUADRO 1.1 Garantías y requisitos exigibles de elaboración y autorización de medicamentos (Ley 29/2006) *(cont.)*

Requisitos

- A cada principio activo le será atribuida una DOE. Esta deberá ser igual, o lo más aproximada posible, a la DCI
- La denominación del medicamento podrá consistir en un nombre de fantasía que no pueda confundirse con la denominación común, o una denominación común o científica acompañada de una marca comercial o del nombre del titular de la autorización de comercialización
- Los medicamentos genéricos deberán designarse con una DOE de principio activo y, en su defecto, con la DCI acompañada del nombre o marca del titular o fabricante. Se identificarán, además, con las siglas EFG

Garantía de información

La información de todos los medicamentos debe ser precisa, comprensible y en un formato accesible

Requisitos

- Para la elaboración de la información, su titular proporcionará información escrita suficiente sobre su identificación, indicaciones y precauciones a observar en su empleo. Esta información se presentará, al menos, en lengua española y con ella se elaborará la ficha técnica, el prospecto y el etiquetado

DCI, denominación común internacional; DOE, denominación oficial española; EFG, equivalente farmacéutico genérico.

CUADRO 1.2 Medicamentos legalmente reconocidos (Ley 29/2006)

- Medicamentos de uso humano y veterinario:
  - Medicamentos de uso humano
  - Medicamentos de uso veterinario
  - Medicamentos genéricos
  - Medicamentos en investigación
- Fórmulas magistrales
- Preparados oficinales
- Medicamentos especiales:
  - Vacunas y medicamentos biológicos
  - Medicamentos de origen humano
  - Medicamentos de terapia avanzada: Medicamentos de terapia génica y Medicamentos de terapia celular somática
  - Medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo
  - Radiofármacos
  - Medicamentos homeopáticos
  - Medicamentos de plantas medicinales
  - Gases medicinales

el fin de restaurar, corregir o modificar las funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico.

MEDICAMENTOS DE USO VETERINARIO

Toda sustancia o combinación de sustancias que se presente como poseedora de propiedades curativas o preventivas con respecto a las enfermedades animales o que pueda administrarse al animal con el fin de restablecer, corregir o modificar sus funciones fisiológicas ejerciendo una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico veterinario. También se considerarán medicamentos veterinarios las premezclas para piensos medicamentosos elaboradas para ser incorporadas a un pienso.

MEDICAMENTOS GENÉRICOS

Todo medicamento que tenga la misma composición cualitativa y cuantitativa en principios activos y la misma forma farmacéutica, y cuya bioequivalencia con el medicamento de referencia haya sido demostrada por estudios adecuados de biodisponibilidad. Las diferentes sales, ésteres, éteres, isómeros, mezclas de isómeros, complejos o derivados de un principio activo se considerarán un mismo principio activo, a menos que tengan propiedades considerablemente diferentes en cuanto a seguridad y/o eficacia.

MEDICAMENTOS EN INVESTIGACIÓN

Formas farmacéuticas de un principio activo o placebo, que se investigan o se utilizan como referencia en un ensayo clínico, incluidos los productos con autorización cuando se utilicen o combinen (en la formulación o en el envase) de forma diferente a la autorizada, o cuando se utilicen para tratar una indicación no autorizada, o para obtener más información sobre un uso autorizado.

Fórmulas magistrales

Se denomina fórmula magistral al medicamento individualizado destinado a un paciente en concreto, preparado por un farmacéutico, o bajo su dirección, para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada de los principios activos que incluye, según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico y con la debida información al usuario.

Preparados oficinales

Se denomina preparado oficinal aquel medicamento elaborado según las normas de correcta elaboración y control de calidad establecidas al efecto y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en oficina de farmacia o servicio farmacéutico, enumerado y descrito por el Formulario Nacional, destinado a su entrega directa a los enfermos a los que abastece dicha farmacia o servicio farmacéutico.

Medicamentos especiales previstos en la ley

1. *Vacunas y medicamentos biológicos:* sólo aquellos utilizados como medicamentos.
2. *Medicamentos de origen humano:* medicamentos elaborados a partir de la sangre, del plasma y del resto de sustancias de origen humano (fluidos, glándulas, excreciones, secreciones, tejidos y otras sustancias), así como sus correspondientes derivados, cuando se utilicen con finalidad terapéutica.
3. *Medicamentos de terapia avanzada,* dentro de los cuales se engloban:
   a. *Medicamentos de terapia génica:* son los productos obtenido mediante un conjunto de procesos de fabricación destinados a transferir, *in vivo* o *ex vivo,* un gen profiláctico, de diagnóstico o terapéutico, tal como un fragmento de ácido nucleico, a células humanas/animales y su posterior expresión *in vivo.*
   b. *Medicamentos de terapia celular somática:* son aquellos elaborados a partir de células somáticas vivas procedentes del propio paciente (autólogas), procedentes de otro ser humano (alogénicas), o procedentes de animales (xenogénicas), cuyas características biológicas han sido alteradas sustancialmente como resultado de su manipulación para obtener un efecto terapéutico, diagnóstico o preventivo por medios metabólicos, farmacológicos e inmunológicos.
4. *Medicamentos con sustancias psicoactivas con potencial adictivo:* aquellos que contienen cualquier sustancia psicoactiva incluida en las listas anexas a la Convención Única de 1961 sobre Estupefacientes y al Convenio de 1971 sobre Sustancias Psicotrópicas.
5. *Radiofármacos:* cualquier producto que, cuando esté preparado para su uso con finalidad terapéutica o diagnóstica, contenga

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

uno o más radionucleidos (isótopos radioactivos).

6. *Medicamentos homeopáticos:* se trata de los medicamentos obtenidos a partir de sustancias denominadas cepas homeopáticas con arreglo a un procedimiento de fabricación homeopático descrito en la Farmacopea Europea o en la Real Farmacopea Española o, en su defecto, en una farmacopea utilizada de forma oficial en un país de la Unión Europea. El medicamento homeopático podrá contener varios principios activos.
7. *Medicamentos de plantas medicinales:* son aquellos medicamentos elaborados a base de plantas y sus mezclas, así como los preparados obtenidos de plantas en forma de extractos, liofilizados, destilados, tinturas, cocimientos o cualquier otra preparación galénica que se presente con utilidad terapéutica.
8. *Gases medicinales:* se consideran medicamentos y están sujetos al régimen previsto en la ley, y con las particularidades que reglamentariamente se establezcan.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El origen de la profesión farmacéutica se pierde en el tiempo. Desde el principio de la humanidad existen las enfermedades y, por tanto, una incansable búsqueda de remedios para combatirlas.

La historia de la práctica farmacéutica está íntimamente ligada al desarrollo de medicamentos como refutación al concepto que la medicina tiene de la enfermedad. La búsqueda de medicamentos seguros, estables y eficaces se ha convertido en la esencia del progreso farmacéutico a través de los años, búsqueda acompañada, a su vez, de avances científicos, tecnológicos y económicos.

Dentro de la farmacia galénica se diferencian cinco períodos que influyen, de forma notable, en el concepto y elaboración de medicamentos.

Período empírico (hasta el siglo XIX)

Los comienzos del período empírico no se pueden establecer con exactitud, algunos autores intentan posicionar el comienzo de la «práctica farmacéutica» en el año 30000 a.C. Existe el argumento de que diversos pueblos prehistóricos ya utilizaban plantas con fines medicinales.

Durante el período empírico han existido grandes avances en materia farmacéutica. En un principio el concepto de curación era puramente religioso o espiritual.

Los primeros cambios evidentes en la práctica farmacéutica se dan con la aparición de las civilizaciones de Mesopotamia y de Egipto en el segundo milenio a.C.

En la región de los ríos Tigris y Éufrates se desarrolló la civilización mesopotámica. Sucesivamente, esta región fue habitada por sumerios (4000-200 a.C.), babilónicos (2000-1350 a.C.), asirios (1350-612 a.C.) y caldeos (612-539 a.C.), los que, en la búsqueda del restablecimiento de la salud del hombre, contribuyeron de manera diversa al desarrollo de la farmacia y la medicina, ambas estrechamente relacionadas, registrándose progresos relevantes en farmacoterapia y materia médica.

Los egipcios, a diferencia de la civilización mesopotámica, demostraron una mayor sofisticación a la hora de preparar compuestos. Utilizaban procesos químicos para la elaboración de remedios. Los laboratorios de los templos eran lugares de fabricación de drogas, perfumes y ungüentos para las necesidades del culto, como fumigaciones, purificaciones y unción de las estatuas; por esta razón, se consideran precursores remotos de la oficina de farmacia.

El conocimiento de la medicina egipcia da lugar al gran papiro de Ebers, escrito hacia 1500 a.C., en él se registran 811 prescripciones y unos 700 remedios para distintas dolencias.

A medida que avanza la historia se va produciendo una separación progresiva de la curación puramente espiritual o religiosa, de la curación empírica basada en la experiencia. El reflejo de esta idea se encuentra en la civilización griega, los científicos de la época postulaban que el organismo estaba regido por las mismas leyes que determinan los procesos naturales, y se podían conocer mediante la observación y el razonamiento. Esta nueva concepción permitió acercar la filosofía a la medicina.

Durante siglos, la física, la química y la medicina se fundaron en la teoría de los cuatro elementos, convirtiéndose en la base de la farmacoterapia.

Para los griegos, la buena salud dependía de la armonía, y es el propio hombre el causante de sus sufrimientos físicos y espirituales; por lo tanto, más que eliminar las enfermedades, optan por prevenirlas y vivir una vida sana y sin excesos. En esta época se crean las principales escuelas médicas, muchas de ellas bajo la dirección de Hipócrates de Cos.

La principal guía farmacéutica de la antigüedad corresponde a Pedanio Dioscórides, quien escribió un único tratado llamado *De materia médica*, estableciendo las pautas de lo que serían las futuras farmacopeas.

A pesar del aporte de los griegos al desarrollo de la farmacoterapia, el ejercicio farmacéutico continuó en manos de los médicos. A pesar de esto, desarrollaron grupos recolectores de plantas y también de preparadores y vendedores de remedios.

En Roma la medicina se desarrolló en varias escuelas, esencialmente influidas por la religión, hasta la llegada de los médicos griegos que portaban los principios hipocráticos.

Durante este período destaca Galeno, médico de origen griego que ejerce en Roma, quien profundizó en los conocimientos sobre los remedios y aportó un gran número de plantas medicinales al arsenal farmacológico.

Los trabajos de Galeno se cimentaron en la medicina hipocrática y en los postulados filosóficos platónicos y aristotélicos, representando el pensamiento médico de las escuelas helénica y romana, pero también el de su propia investigación y experiencia. Escribió *Sobre el método terapéutico*, obra que sistematizó todos los saberes médicos.

Galeno estableció las diferencias entre alimento y fármaco, otorgando al fármaco un carácter netamente terapéutico. Las formulaciones magistrales propuestas por Galeno se usaron durante siglos y su conjunto dio origen a la denominada «farmacia galénica», de gran importancia en la farmacia tradicional. Entre las formas galénicas se encontraban infusiones, decocciones, pastillas, colutorios, enjuagues, pincelamientos, supositorios, inhalaciones, pomadas, enemas y cataplasmas.

Los textos de Galeno y Dioscórides fueron traducidos al árabe y publicados en las naciones islámicas. A medida que se fueron estudiando las disciplinas grecorromanas respecto a la enfermedad, médicos islámicos como Rhazés (860-932) y Avicena (980-1063) hicieron sus aportaciones refinando el concepto de materia farmacéutica.

Gracias a estas aportaciones, dirigidas única y exclusivamente a la preparación compleja de medicamentos, se comenzó a tratar la farmacia como una disciplina separada de la medicina.

En el siglo XIII Federico II establece la práctica de la farmacia separada de la medicina, en este momento de la historia empiezan a aparecer las primeras farmacias públicas de Europa.

En el período comprendido entre 1350 y 1650, marcado por el individualismo, se producen cambios en el saber farmacéutico conocido hasta el momento. El propulsor de dichos cambios fue Philippus Aurelus Bombatus von Hohenheim (1493-1541), quien se hizo llamar «Theophrastus Paracelso».

Paracelso fue un alquimista, médico y astrólogo suizo que, desde una óptica racional, insistió en la importancia de la observación directa de la naturaleza. Fue el primero en expresar que los procesos vitales son químicos y que, por lo tanto, en el estudio de la química puede hallarse la curación de las enfermedades. Su primer aporte fue liberar la alquimia de sus fantasías y redefinirla para «preparar medicinas». Así, introdujo el uso de sustancias químicas con fines terapéuticos, que preparaba mediante procesos de destilación y extracción, y de compuestos metálicos como el azufre, el plomo, el hierro, el antimonio y el cobre.

Paracelso también planteó que existía un remedio para cada enfermedad e introdujo el concepto de combatir la enfermedad y no los síntomas, y que lo similar curaba lo similar, en oposición al concepto galénico de cura por contrarios o medicina alopática. Las obras de Paracelso predominaron en la farmacopea occidental hasta el siglo XIX.

Hacia finales del siglo XVIII se empezó a cuestionar seriamente la eficacia de lo que contenían las farmacopeas, planteándose una remodelación de estas.

Otro hecho destacable fue el naciente interés por el ensayo de los medicamentos, marcando el inicio de la farmacología moderna. Se realizó una gran cantidad de investigaciones en animales para el estudio de los venenos.

El interés por verificar los beneficios de las plantas se extendió a toda Europa. Sin embargo, dos desarrollos científicos brillantes y trascendentales del siglo XVIII influirían en la renovación de las farmacopeas: el trabajo del naturalista sueco Carl von Linné (Lineo) y la revolución química provocada por el químico francés Antoine Lavoisier. En ambos casos, sus trabajos fueron introducidos en las nuevas farmacopeas.

Período pretecnológico (siglo XIX)

Durante este siglo algunos círculos farmacéuticos se separaron de la química, pero la gran mayoría continuó profundamente interesada en aplicarla en el conocimiento de la materia farmacéutica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una contribución importante para el desarrollo de la teoría atómica en química fue el trabajo del farmacéutico francés Joseph Louis Proust, quien en los primeros años del siglo XIX planteó la ley de las proporciones definidas.

El conocimiento de la disponibilidad del principio activo concentrado permitió mejorar la pureza, actividad, estandarización y dosificación de los compuestos. El éxito de los farmacéuticos-químicos en la extracción y caracterización de los alcaloides de origen vegetal permitió el descubrimiento de los glucósidos, siendo el más importante los derivados de las hojas de digital.

Durante el siglo XIX, junto con la gran modificación experimentada por la materia farmacéutica, la práctica de la farmacia también sufrió una modificación respecto a la fabricación de los medicamentos, ya que se trasladó progresivamente de la oficina de farmacia al laboratorio y las plantas industriales.

Las tareas de investigación y producción de medicamentos fueron asumidas por la industria.

El nombre comercial y la marca registrada impulsaron el crecimiento de la publicidad de fármacos. Los dirigidos a la venta sin receta se convirtieron en objeto de una publicidad ampliamente extendida y llamativa, atribuyéndoles en algunos casos virtudes terapéuticas que no presentaban. Los que sólo se expendían con prescripción médica también comenzaron a anunciarse de manera exhaustiva; se dirigían a profesionales sanitarios a través de revistas dirigidas por profesionales representantes de los fabricantes farmacéuticos.

Período tecnológico (siglo XX, hasta 1960)

Fue en el primer tercio del pasado siglo y en los albores del siglo XXI cuando se produjeron los cambios más radicales.

Los progresos en química y los nuevos procesos de síntesis en química orgánica produjeron nuevos grupos de principios activos. Otro gran avance impulsor fue el estudio de sustancias activas de origen animal, mediadores endógenos, como las hormonas y los neurotransmisores, que no habrían sido posibles sin los progresos en endocrinología. Se inició la quimioterapia y la investigación dirigida al descubrimiento de nuevos fármacos, los antibióticos, apoyado por la microbiología. La inmunología permitió, por su parte, el surgimiento de nuevas vacunas. Asimismo, los estudios de fisiología y dietética permitieron el desarrollo de las vitaminas. Ciencias como la química y la farmacología, junto con las observaciones clínicas, representaron uno de los factores más importantes en la revolución sanitaria producida en la segunda mitad del siglo XX.

Período biofarmacéutico (1960-1985)

Los progresos en bioquímica abrieron nuevas áreas de investigación para la farmacología, ayudando además a crear nuevas ciencias farmacéuticas, como la farmacocinética y la biofarmacia. La física nuclear dio origen a la medicina nuclear, la radiofarmacia y los isótopos radiactivos, y la biotecnología y la ingeniería genética plantearon el inicio de nuevos horizontes para la innovación farmacológica y el ejercicio profesional farmacéutico.

Surgieron nuevas formas de administración de medicamentos que permitieron aumentar la eficacia y seguridad de un tratamiento, como los sistemas de liberación controlada. Los avances tecnológicos hicieron necesaria la creación de un nuevo concepto de calidad controlada y verificada a través de protocolos, asegurando la calidad y validación de los procesos farmacéuticos.

Período biotecnológico (1985-actualidad)

Las últimas décadas del siglo XX fueron decisivas en el descubrimiento de fármacos a partir de la aplicación de conceptos de genética molecular, genómica, proteómica e informática. La biotecnología y la tecnología farmacéutica emergieron como poderosos instrumentos para romper con los límites terapéuticos establecidos.

Hacia finales del siglo XX el mercado farmacéutico contaba con más de 70 proteínas recombinantes y anticuerpos monoclonales que pertenecen a las primeras generaciones de fármacos producidas gracias a la biología molecular.

Se publican las normas de calidad de elaboración de medicamentos (NCF, BPL), las farmacopeas y formularios oficiales y las normas de estandarización (ICH, ISO, UNE, DIN, ASTM).

PARTE 2

Operaciones básicas farmacéuticas

Índice de capítulos

2. Reducción del tamaño de partícula 13
3. Separación y clasificación de partículas por tamaño 21
4. Mezcla de sólidos 33
5. Aglomeración de partículas 43
6. Microencapsulación 51
7. Compresión 61
8. Filtración 73
9. Extracción 81
10. Desecación y atomización 95
11. Liofilización 109

CAPÍTULO 2

Reducción del tamaño de partícula

Carlos Santiago Romero Magdalena y M. Carmen Lozano Estevan

OBJETIVOS

Muchos materiales sólidos se presentan a menudo con dimensiones demasiado grandes para su uso, por lo que se deben reducir. En general, los términos «trituración» y «molienda» se usan para denotar la subdivisión de partículas sólidas grandes en partículas más pequeñas. Las dimensiones de las partículas sólidas tienen una importancia fundamental en la industria farmacéutica y en la producción de medicamentos eficaces, puesto que determinan sus propiedades físicas y sus propiedades biofarmacéuticas.

De tal forma que el tamaño de partícula condiciona tanto la eficacia del proceso tecnológico como el rendimiento del medicamento. Sin embargo, muchas veces nos encontramos con un tamaño de partícula inadecuado y tenemos que proceder a la reducción del tamaño de dicha partícula. Con la finalidad de poder alcanzar el tamaño de partícula óptimo para la producción del medicamento. La reducción del tamaño puede ser de ayuda en la transformación eficiente de las partículas sólidas a polvo, facilitando la mezcla o la producción de suspensiones, entre otros procesos.

La reducción del tamaño implica la división, que consiste en promover la aparición de superficies nuevas libres. Para ello hay que provocar la fractura o quebrantamiento de estas partículas mediante la aplicación de presiones, lo que hace necesario el aporte de energía. Si se aplica sobre sólidos secos y se obtienen partículas de reducido tamaño recibe el nombre de «pulverización» (fig. 2.1). La reducción del tamaño se lleva a cabo mediante un proceso de propagación de la grieta, en el que se producen tensiones en las zonas frágiles de las partículas, que son lo suficientemente grandes como para causar la ruptura y, por lo tanto, propagar la grieta. En general, las grietas se propagan a través de las regiones de un material que posee la mayoría de los defectos o discontinuidades, y está relacionado con la energía de deformación en regiones específicas de acuerdo a la teoría de Griffith.

Tras la pulverización observamos que no solo hemos modificado el tamaño de partícula, sino que también hemos aumentado el número de partículas que tenemos, así como la superficie total, ya que modificamos la relación superficie/volumen.

MÉTODOS GENERALES DE REDUCCIÓN DEL TAMAÑO DE PARTÍCULA

Los métodos empleados en la industria farmacéutica para la reducción del tamaño de partículas son métodos muy similares a los empleados en otros campos. Estos métodos permiten la reducción de las partículas en fracciones de tamaños diferentes. Los métodos más empleados son (fig. 2.2):

- *Compresión:* se usa para la reducción grosera de sólidos duros.
- *Impacto o golpeo:* por ejemplo, pulverización mediante martillos, que produce tamaños gruesos, medianos o finos.
- *Rozamiento o erosión:* sólo es adecuado para materiales blandos y puede producir materiales muy finos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

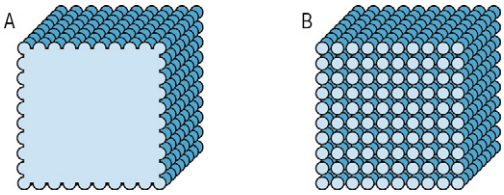


FIGURA 2.1 A y B Reducción del tamaño, partición de una partícula en múltiples partículas. Sin fragmentar (A) y fragmentado (B).

- *Cortado:* se suele emplear para obtener partículas de tamaños prefijados.
- *Desgarramiento:* se aplica también a materiales blandos.

Cada uno de estos mecanismos es la base de distintos sistemas de reducción que pueden ser empleados en distintos dispositivos de molienda o pulverización (tabla 2.1).

PULVERIZACIÓN Y OPERACIONES ASOCIADAS

Como se ha comentado con anterioridad, por pulverización se entiende la reducción del tamaño cuando se aplica sobre sólidos secos para la obtención de partículas de reducido tamaño.

Según la fuente de energía utilizada en la pulverización, se puede clasificar en:

1. *Mecánica:* la más empleada en la industria farmacéutica.
2. *Eléctrica o anódica:* como la obtención de plata coloidal u oro coloidal.
3. *Fisicoquímica:*
   - **a.** Por sublimación: yodo resublimado, azufre en flor.
   - **b.** Por cambio de disolventes: solución alcohólica de azufre, vertida sobre agua y desecada.
   - **c.** Por reacciones de doble descomposición.

En función del tamaño de partícula con la que se va a trabajar es habitual hablar de distintos tipos de pulverización:

- Grosera: >840 μm.
- Intermedia: 840-75 μm.
- Fina: <75 a >1 μm.
- Ultrafina: ~1 μm.

Antes de la pulverización habitualmente hay que recurrir a una serie de operaciones previas con el fin de obtener un producto con el que se pueda trabajar fácilmente:

- Mondación o separación de las partes inútiles (drogas vegetales). La mondación, llamada también «espurgación» y «mondadura», consiste en separar de los vegetales o de sus partes ciertas porciones que modifican sus propiedades o que podrían dañarlos.
- Estabilización de fermentos o enzimas, con la finalidad de preservar su actividad en óptimas condiciones.
- Fragmentación o división grosera, para facilitar su posterior procesamiento.
- Desecación. Es una operación que tiene por objeto privar a los cuerpos de la humedad que se opone a su conservación, y podría dificultar el proceso de pulverización.
- Presión, para comprobar el grado de humedad.

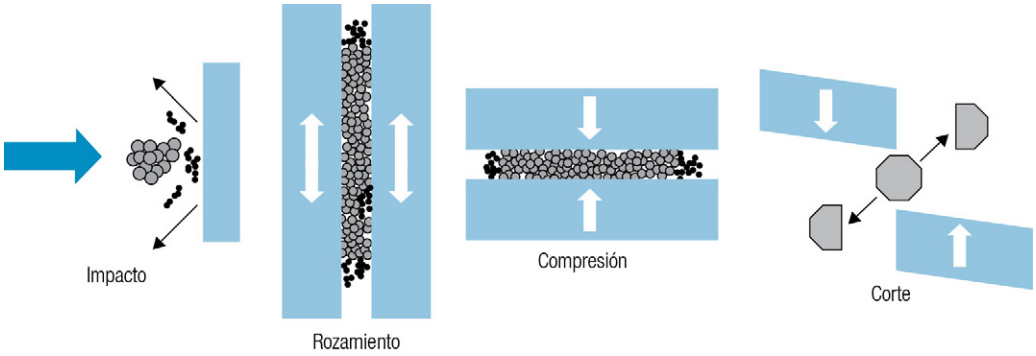


FIGURA 2.2 Métodos generales de reducción del tamaño de partícula.

TABLA 2.1 Clasificación de diversos equipos en función del método de reducción

Método de reducción	Equipos	Tipos
Compresión	Quebrantadores o trituradores bastos	De mandíbula Giratorios De rodillos
	Trituradores intermedios	De rodillos De martillos De discos o anillos
	Molinos	De muelas De cilindros
Impacto	Molinos	De martillos De vibración
	Pulverizadores	Por pulverización
Rozamiento	Cilindros	De alta velocidad
Corte	Máquinas de corte (cortadoras)	De cuchillas De cubos De tiras
	Molinos	De hélices De cuchillas
Impacto y rozamiento	Molinos finos	De rodillos De bolas De barras De rulos
	Molinos ultrafinos	De martillos Molinos agitados De puntas y vástagos Micronizador

Aspectos a considerar en la selección del dispositivo pulverizador

Existen diversos aspectos que son importantes a la hora de seleccionar el dispositivo pulverizador y, por lo tanto, el método general de reducción. Entre otros aspectos, por su importancia, destacan los siguientes:

- La forma de las partículas, que está muy relacionado con el mecanismo de reducción.
- La proporción de finos a que dan origen.
- La relación de reducción, ya que admiten partículas por debajo de un tamaño mínimo y producen partículas por encima de un tamaño mínimo.
- La cantidad de masa a tratar.
- El coste del proceso y del mantenimiento del utillaje.
- Las características del material: dureza, elasticidad, superficie, punto de fusión, abrasividad, erosionabilidad, capacidad de explosión, humedad y termolabilidad.

A la hora de elegir el proceso de pulverización también es importante el método a emplear (compresión, impacto, rozamiento, cortado o desgarramiento) y el tamaño de partícula final. Hay que recordar que los requerimientos de tamaño son diversos para cada tipo de producto y procesamiento, de ahí que se utilicen diferentes máquinas y procedimientos (tratados más adelante).

En cuanto al material, cabe destacar la importancia del tipo de material y la dureza. Así, por ejemplo, en los sólidos elásticos (sólidos cristalinos) la deformación cesa cuando cesa de aplicarse la fuerza, existiendo una relación lineal entre la presión y la deformación, hasta que se alcanza el límite de fractura. Sin embargo, en los sólidos plásticos (sólidos amorfos), una vez se supera el límite elástico, las deformaciones pasan a ser permanentes, sin existir, por lo tanto, una relación lineal entre la presión y la deformación; si bien este comportamiento puede alterarse a bajas temperaturas. La dureza

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de un material puede ser descrita por su posición en una escala ideada por un mineralogista alemán llamado Mohs. La escala de Mohs es una tabla de materiales en la parte superior de los cuales está el diamante con dureza de Mohs > 7, que tiene una superficie tan dura que no lo puede rayar ningún compuesto que se encuentre por debajo de él. En la parte inferior de la tabla con dureza de Mohs < 3 está el talco, que es lo suficientemente suave para ser rayado por cualquier compuesto por encima de él. Por último, hay que tener en cuenta la existencia de materiales fibrosos, como los productos vegetales, o los materiales poliméricos.

No podemos olvidar que hay que considerar una serie de precauciones, ya que durante la pulverización podemos encontrarnos con algunos de los siguientes problemas:

- Mayor susceptibilidad al ataque por agentes atmosféricos.
- Formación de distintos polimorfos (de menor estabilidad o propiedades fisicoquímicas y/o farmacológicas).
- Degradación por calor.
- Incremento en la carga eléctrica estática.
- La disminución del volumen aparente = compactación del polvo provoca a veces un peor flujo.

BALANCE ENERGÉTICO DEL PROCESO DE PULVERIZACIÓN

Requerimientos de energía y de potencia para la reducción del tamaño

En la reducción del tamaño de los sólidos en la industria farmacéutica principalmente los materiales se pulverizan a tamaños más pequeños por medio de una acción mecánica, es decir, los materiales se fracturan. El primer paso del proceso consiste en que las partículas se deformen y desarrollen tensiones por acción de la maquinaria de reducción de tamaños. Este trabajo para crear esfuerzos en las partículas se almacena temporalmente en el sólido como energía de tensión. A medida que se aplica más fuerza a las partículas, la energía de tensión excede un nivel y el material se fractura en trozos más pequeños.

Cuando el material se fractura se producen nuevas áreas superficiales. Cada nueva unidad de área de superficie requiere determinada cantidad de energía. Parte de la energía añadida se utiliza en la creación de estas nuevas superficies, pero gran parte aparece en forma de calor. La energía requerida para la fractura está en función del tipo de material, del tamaño, de su dureza y de otros factores.

La magnitud de la fuerza mecánica aplicada; su duración; el tipo de fuerza, tal como compresión, esfuerzo cortante e impacto; y otros factores, afectan a la eficiencia y alcance del proceso de reducción de tamaño. Los factores importantes del proceso de reducción de tamaño son la cantidad de energía o potencia consumida, el tamaño de las partículas y las superficies nuevas formadas. Tan solo un 2% del consumo total de energía produce aparición de nuevas superficies, el resto se pierde en deformación plástica de las partículas, deformación de las partes metálicas del dispositivo, fricciones interpartículas, rozamiento de las partículas con las paredes del dispositivo, calor, sonido y vibraciones.

En cuanto a la potencia requerida para la reducción del tamaño, diversas teorías o leyes han intentado predecir las necesidades de potencia en la reducción del tamaño de los sólidos, sin buenos resultados en la práctica. Gran parte del problema radica en la estimación de la cantidad teórica de energía necesaria para fracturar y crear nuevas áreas superficiales. Los cálculos aproximados producen eficiencias reales del 0,1 al 2%.

Algunas de estas teorías más destacadas son las de Rittinger, Kick y Bond, que expondremos brevemente.

La hipótesis de Rittinger es generalmente interpretada de acuerdo con la energía, E, que se utiliza en un proceso de reducción al tamaño, que es proporcional a la nueva superficie producida, S_n:

$$E = K_R(S_0\, S_i) \qquad (2.1)$$

donde: S_i es la superficie inicial y K_R es la constante de Rittinger de energía por unidad de área.

La teoría de Kick se basa en que la energía utilizada en la deformación o fractura de un conjunto de partículas de forma equivalente es proporcional a la relación del cambio de tamaño:

$$E = K_K \log \frac{d_i}{d_n} \qquad (2.2)$$

donde: K_K es la constante de Kick de la energía por unidad de masa; d_i es el diámetro de la

partícula inicial, y d_n es el diámetro de las partículas nuevas.

La teoría de Bond reside en que la energía utilizada en la propagación de grietas es proporcional a la longitud de la nueva grieta producida, que a menudo se relaciona con el cambio en las dimensiones de las partículas de acuerdo con la siguiente ecuación:

$$E = 2K_B\left(\frac{1}{\mathrm{d_n}} - \frac{1}{\mathrm{d_i}}\right) \qquad (2.3)$$

donde: K_B, que se conoce como índice de trabajo de Bond, representa la variación de las propiedades del material y el método de reducción del tamaño con unas dimensiones de energía por unidad de masa.

SISTEMAS DE PULVERIZACIÓN

Hay muchos tipos diferentes de técnicas de reducción de tamaño, si bien lo más habitual es clasificar los equipos de reducción de tamaño utilizados de acuerdo con el principal método de reducción empleado. Veremos una serie de ejemplos de cada uno de los distintos métodos y aportaremos datos sobre el tamaño aproximado de reducción del rango previsto, aunque hay que recordar que el grado de reducción del tamaño se relaciona siempre con el tiempo de procesamiento.

Los equipos de pulverización suelen presentar una estructura general similar que consta de:

- Una tolva de alimentación, por la que se produce la entrada del material, y sirve a modo de reservorio.
- Una cámara de pulverización, donde se lleva a cabo el proceso. Es la parte que más varía de un dispositivo a otro, dependiendo, sobre todo, del método de reducción empleado.
- Un dispositivo de descarga, donde se recoge el material fragmentado. También puede poseer un compartimento para la recogida del material desechado para que vuelva a ser procesado.

Mecanismo por compresión

La reducción del tamaño por compresión puede llevarse a cabo a pequeña escala, utilizando morteros. Los molinos de rodillos y de anillos son una forma mecanizada de mortero de trituración por compresión (véanse más detalles en la tabla 2.2). En el molino de rodillos (fig. 2.3) se produce la reducción por la fricción del material que pasa entre los rodillos que están girando.

Los molinos de anillos (fig. 2.4) poseen dos anillos, uno que gira y otro estático, por lo que la reducción de tamaño se produce por el desgaste, así como por compresión. Estas técnicas se usan muy ocasionalmente en la producción farmacéutica.

Normalmente el tipo de pulverización corresponde con:

- Grosera: molino de rodillos.
- Ultrafina: molino de anillos o muelas.

Como técnicas alternativas podemos encontrar molinos con un solo rodillo, con rodillos a diferentes velocidades.

Mecanismo por impacto

La reducción del tamaño por el impacto se realiza con un molino de martillos (fig. 2.5). Los molinos de martillos consisten en una serie de cuatro o más martillos que giran en torno a un

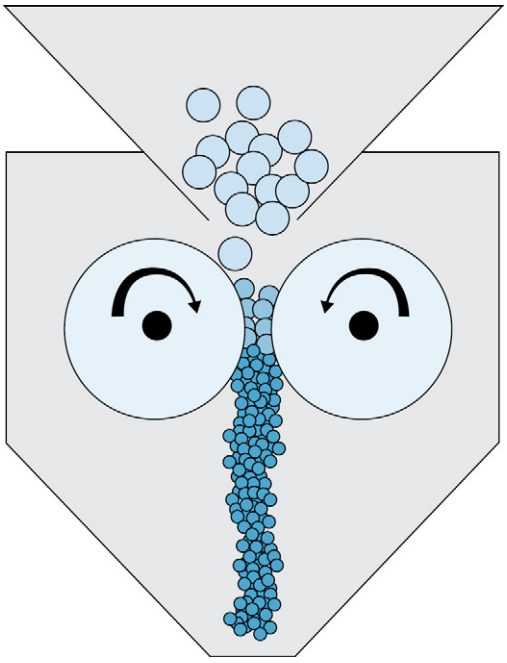


FIGURA 2.3 Esquema del funcionamiento de un molino de rodillos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

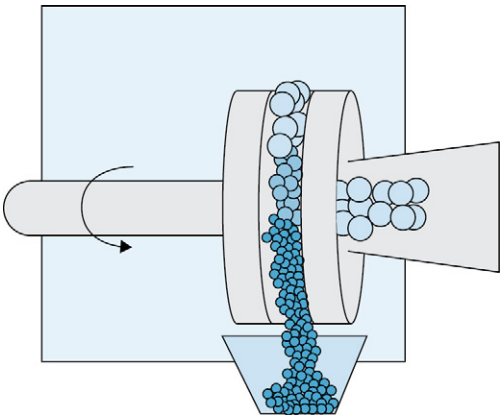


FIGURA 2.4 Esquema del funcionamiento de un molino de anillos.

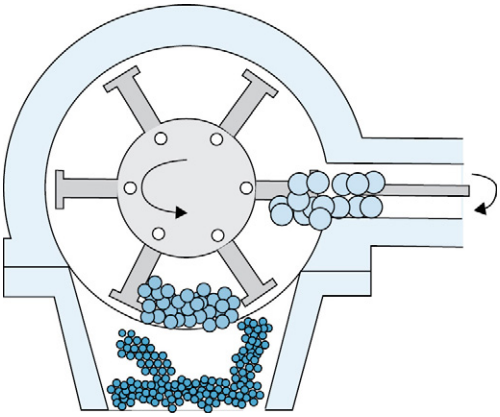


FIGURA 2.5 Esquema del funcionamiento de un molino de martillos.

eje central que está encerrado en una caja de metal rígido.

Durante la molienda, los martillos desplazan radialmente hacia fuera al material desde el eje de rotación central. La velocidad angular de los martillos produce velocidades de deformación hasta 80 s^{-1}. Son tan elevadas que la mayoría de las partículas sufren alguna fractura.

Con la reducción del tamaño la inercia de las partículas al golpear el martillo se reduce en gran medida, de tal forma que la fractura cada vez es menos probable, por lo que los molinos de martillos tienden a producir polvos con estrechas distribuciones de tamaño.

Las partículas son retenidas dentro del dispositivo por una pantalla, que permite que solo las partículas adecuadamente trituradas

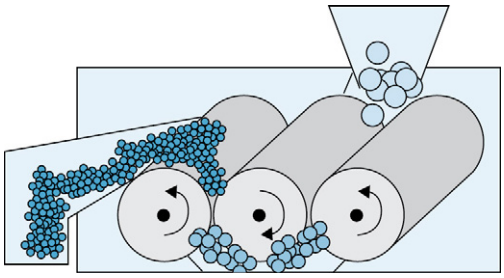


FIGURA 2.6 Esquema del funcionamiento de un molino de cilindros.

pasen a través de esta. Las partículas que atraviesan la malla deben ser mucho más finas que la abertura de la malla, ya que las partículas se dirigen a la malla de manera tangencial. Por esta razón, las ranuras cuadradas, rectangulares o de espiga se utilizan con frecuencia. Para más detalles del molino de martillo y de otras alternativas como el molino de vibración véase la tabla 2.2.

Mecanismo por rozamiento

Los molinos de cilindros (fig. 2.6) utilizan el principio de rozamiento para producir la reducción del tamaño de los sólidos en suspensión, pastas o ungüentos. Dos o tres rollos de porcelana o metal están montados en posición horizontal con una distancia ajustable, lo que puede ser tan pequeño como 20 μm. Los rodillos giran a velocidades diferentes para que el material se corte a medida que pasa por el hueco, y se transfiere desde el más lento al más rápido, del que se extrae por medio de un rascador (tabla 2.3).

Mecanismo por rozamiento e impacto

Un molino de bolas (fig. 2.7) es el mejor ejemplo de un método de molienda que produce la reducción del tamaño tanto por el impacto como por el rozamiento de las partículas. Los molinos de bolas consisten en un cilindro hueco montado de tal manera que puede girar sobre su eje longitudinal horizontal. Los cilindros pueden presentar diámetros superiores a 3 m, si bien los cilindros empleados en la industria farmacéutica suelen ser de tamaños mucho más reducidos. El cilindro contiene bolas que ocupan del 30 al 50% del volumen total, el tamaño de bola dependiente de los materiales y del tamaño del dispositivo. Por ejemplo, una máquina de

TABLA 2.2 Dispositivos de reducción del tamaño

Dispositivos de reducción por compresión		
	Molino de rodillos	**Molino de anillos**
Técnica	Dos rodillos que giran en diferente sentido	Corriente de aire y dos anillos, uno estático y otro que gira
Materiales	Materiales blandos	Sólidos duros, cristales y minerales
Tipo de pulverización	Grosera	Ultrafina
Rango	>1.000 μm	50-10.000 μm
Ventajas	Pulverización uniforme Ángulo de ataque	Pulverización uniforme Ajuste del tamaño de partícula
Inconvenientes	Genera mucho calor Control de la velocidad Control del tamaño de la partícula de entrada	
Dispositivos de reducción por impacto		
	Molino de martillos	**Molino de vibración**
Técnica	Martillos que golpean el material hacia la cara interna rugosa del molino	Bolas de porcelana con vibración de todo el equipo
Materiales	Materiales quebradizos y poco abrasivos	Materiales quebradizos y poco abrasivos
Tipo de pulverización	Fina	Ultrafina
Rango	50-7.000 μm	1-1.000 μm
Ventajas	Selección del tamaño del producto final por tamiz	Selección del tamaño del producto final por tamiz
Inconvenientes	Genera alta temperatura Velocidad de giro adecuada	
Dispositivos de reducción por rozamiento e impacto		
	Molino de bolas	**Molino de chorro y micronizador**
Técnica	Cilindro hueco que gira sobre su eje y bolas que ocupan del 30 al 50% de diferentes diámetros (grosera y fina)	Aire por chorro a presión, turbulencias
Materiales	Materiales duros y abrasivos, no fibrosos	Materiales termolábiles
Tipo de pulverización	Fina	Ultrafina
Rango	1-200 μm	1-50.000 μm
Ventajas	Pulverización uniforme y estéril	No tiene partes móviles No se genera calor
Inconvenientes	La cantidad de material introducido debe ser exacta Velocidad de rotación	Partículas de diferentes tamaños ultrafinas Producto de partida pequeño Corriente de aire

1 m de diámetro puede contener las bolas con un diámetro de 75 mm. Los molinos generalmente contienen muchas bolas con diferentes diámetros, debido al desgaste, y esto ayuda a mejorar el producto, ya que las bolas grandes tienden a romper las materias primas gruesas y las bolas más pequeñas ayudan a formar el producto definitivo al reducir los espacios vacíos entre las bolas. Véase la tabla 2.2 para más detalles del molino de bolas y de otras alternativas, como

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 2.3 Dispositivos de reducción por rozamiento

	Molino de cilindros
Técnica	Rodillos que giran en diferente sentido
Materiales	Materiales quebradizos y poco abrasivos
Tipo de pulverización	Fina
Rango	1-200 μm
Ventajas	Sólidos en suspensión, pastas o ungüentos

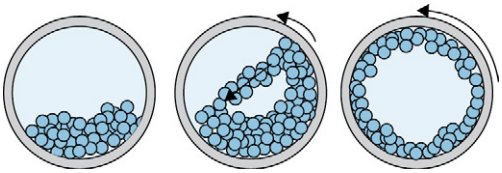


FIGURA 2.7 Esquema del funcionamiento de un molino de bolas.

el molino de chorro o el micronizador. Este permite la automolienda de las partículas puestas en movimiento por inyección de gas comprimido en una cámara de molienda.

Mecanismo por cortado

Un molino de corte consiste en una serie de cuchillas conectadas a un rotor horizontal que actúan en contra de una serie de cuchillas fijas unidas a la carcasa del molino (fig. 2.8). Durante la molienda, la reducción del tamaño se produce por la rotura de las partículas entre los dos juegos de cuchillas, que tienen un espacio de unos pocos milímetros. Una pantalla se coloca en la base de la carcasa del molino y actúa para conservar el material en el molino hasta que se haya efectuado un grado suficiente de reducción de tamaño (tabla 2.4).

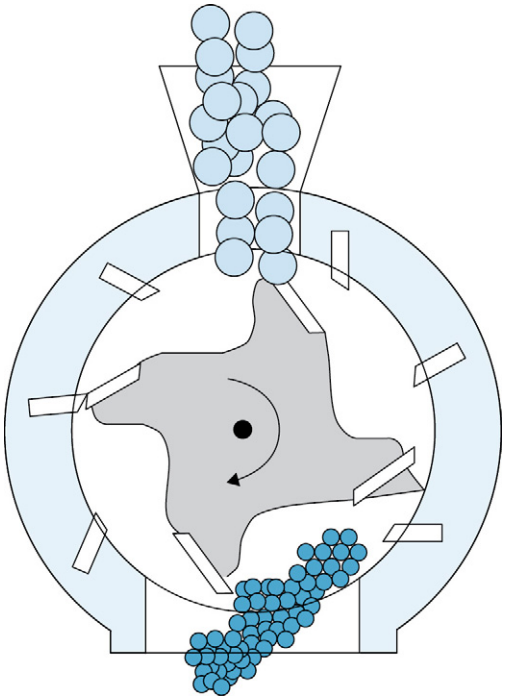


FIGURA 2.8 Esquema del funcionamiento de un molino de corte.

TABLA 2.4 Dispositivos de reducción por cortado

	Molino de cuchillas
Técnica	Cuchillas unidas a un rotor central y otras fijas
Materiales	Materiales fibrosos
Tipo de pulverización	Grosera
Rango	500-50.000 μm
Ventajas	Pulverización uniforme
	Tamiz
Inconvenientes	Producto de entrada seco

CAPÍTULO 3

Separación y clasificación de partículas por tamaño

Carlos Santiago Romero Magdalena

OBJETIVOS

El estudio del tamaño de las partículas, así como de las técnicas de separación de las partículas en función de su tamaño, es una parte muy importante en el conocimiento de la industria farmacéutica. La granulometría es la rama de la ciencia que se encarga de estudiar el tamaño y forma de las partículas.

El tamaño de la partícula puede, entre otros parámetros, afectar a la capacidad de absorción de un medicamento, y, en general, a su biodisponibilidad. Además, determinados mecanismos de dosificación o de formas farmacéuticas requieren un tamaño de partícula determinado. Un claro ejemplo de estos son las formas farmacéuticas que se administran por vía inhalatoria, en las cuales el tamaño de partícula es clave. El tamaño de la partícula va a determinar la capacidad de penetración de dicha partícula en el aparato respiratorio, siendo las partículas de mayor tamaño retenidas en los conductos aéreos superiores y solo las partículas de menor tamaño podrán alcanzar los alvéolos (fig. 3.1).

Por todo ello se hace necesario el estudio del tamaño de la partícula y las técnicas de separación de las partículas en función de su tamaño. Con la finalidad de poder alcanzar los siguientes objetivos principales:

- Seleccionar la granulometría adecuada para la forma de dosificación.
- Recuperar los productos o los derivados útiles.
- Evitar la contaminación ambiental.
- Eliminar las partículas de tamaño que no queramos.

Características de las partículas a separar

Con las distintas técnicas de separación y cuantificación del tamaño, lo que se busca es poder clasificar los tamaños por intervalos o cortes, en relación con el análisis granulométrico, y así poder tomar las decisiones oportunas para la elaboración de las distintas formas farmacéuticas. Si bien hay que tener en cuenta una serie de características de las partículas a separar: tamaño de la partícula, distribución por tamaño y forma específica del sólido.

TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

Entre otros factores, el tamaño de la partícula va a condicionar lo siguiente:

1. Propiedades biofarmacéuticas, aprovechamiento.
2. Propiedades tecnológicas:
   - **a.** Proceso de mezcla.
   - **b.** Función de excipientes.
   - **c.** Estabilidad de las formas farmacéuticas.

Para determinar el tamaño de las partículas se dispone en primera medida de «métodos directos», como por ejemplo los tamices y la microscopía, y de «métodos indirectos», en los que la medida del tamaño se basa en la medición de una propiedad física (p. ej., volumen equi-

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

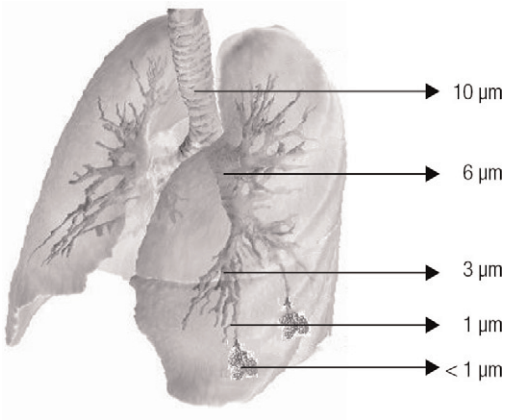


FIGURA 3.1 Tamaño de la partícula y relación con su penetración en el sistema respiratorio.

valente, volumen de sedimentación, masa, densidad, viscosidad, adsorción, etc.) que se relaciona con el tamaño de las partículas. Entre esos métodos indirectos cabe destacar los métodos por sedimentación, método de Coulter, método de absorción de gases, técnica de impactación o los contadores automatizados. En la tabla 3.1 se presentan distintas técnicas para la determinación del tamaño de una partícula, así como las dimensiones idóneas para cada una de esas técnicas. Algunos de estos métodos para cuantificar el tamaño de las partículas también se emplean en las técnicas de separación de partículas en función de su tamaño.

TABLA 3.1 Rango de diversos métodos de cálculos del tamaño de partícula

Método	Rango aproximado (µm)	
	Límite superior	Límite inferior
Tamización	5	80.000
Microscopía	0,5	1.000
Microscopía electrónica	0,005	20
Elutración	3	200
Centrifugación	0,05	3
Ultracentrifugación	0,001	1
Sedimentación	1	200
Turbidometría	0,01	50
Difracción de rayos X	0,002	0,1
Difracción luz láser	0,5	900

A la hora de determinar el tamaño de una partícula nos encontramos con un problema, y es que no todas las partículas son esféricas, lo que nos hace recurrir a una consideración. Dicha consideración implica asumir que la partícula de sólido es aproximadamente esférica, o bien que podemos asemejarla a una esfera hipotética. Esto implica la introducción de un nuevo término: «diámetro equivalente». Este lo que nos relaciona es el tamaño de una partícula no esférica con su partícula esférica equivalente, dicho diámetro se puede relacionar con el volumen, la superficie, el área proyectada, el perímetro, el diámetro de tamización o la velocidad de sedimentación de una partícula.

Con relación a las técnicas microscópicas nos encontramos dos diámetros equivalentes, ampliamente empleados (fig. 3.2):

1. *Diámetro de Feret:* distancia media entre dos tangentes trazadas de forma perpendicular a la dirección de la medida.
2. *Diámetro de Martin:* distancia entre los dos extremos de una partícula en diferentes posiciones, y que divide a esta en partes iguales.

DISTRIBUCIÓN DEL TAMAÑO

Para caracterizar el tamaño de una partícula de un sólido pulverulento no basta solo con medir el tamaño de una partícula, ya que no todas tienen siempre la misma forma o tamaño, sino

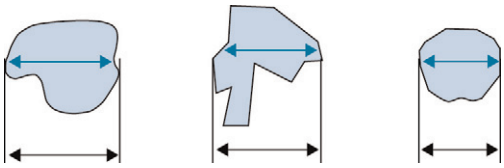


FIGURA 3.2 Esquema de los diferentes diámetros. En azul se indica el diámetro de Martin y en negro el diámetro de Feret.

que varían ligeramente. Por ello debemos medir un número estadísticamente significativo y elaborar a partir de esos datos una distribución de tamaños, con las que podamos posteriormente trabajar y realizar cálculos como el tamaño de «partícula promedio». Para ello es útil recurrir a la representación gráfica de la distribución, mediante gráficos de frecuencias estadísticos, siendo uno de los más empleados los histogramas. Esto nos permite presentar las partículas por rangos, ya sea de tamaños o de ocurrencia de cada una. El resultado normalmente es un gráfico de barras que se puede convertir en una curva si se unen los valores promedios de las alturas de cada barra.

La ventaja del empleo de las representaciones de distribución es que da una idea general de la dispersión de los tamaños, mostrando las fracciones más grandes y más pequeñas del tamaño, aparte de mostrar el tipo de distribución.

FORMA ESPECÍFICA DEL SÓLIDO

Hemos comentado que se parte de la presunción de que las partículas son esferas equivalentes, sin embargo, en algunos casos (partículas escamosas, fibrosas, prismáticas, aciculares o dendríticas) difieren de la esfera hipotética, para estos casos se recurre a usar otros parámetros, si bien definir inequívocamente la forma de las partículas irregulares a través de un número reducido de parámetros resulta muy problemático. Existen diversos métodos para cuantificar la forma de las partículas, destacando los que se relacionan con las técnicas microscópicas, que permiten determinar las tres dimensiones de una partícula (altura, anchura y espesor) y definir ciertos parámetros que permiten caracterizar la partícula:

- Elongación = longitud / anchura.
- Planicidad = anchura / espesor.
- Circularidad = (4π área proyectada) / (perímetro proyectado)^2.

También se pueden recurrir a métodos matemáticos más complejos, como al concepto de «dimensión fractal».

MÉTODOS GENERALES DE SEPARACIÓN DE PARTÍCULAS POR TAMAÑO

Los métodos empleados en la industria farmacéutica para la separación de partículas en función de su tamaño son métodos muy similares a los empleados en los estudios de análisis granulométrico (directos e indirectos). Estos métodos permiten la separación de partículas en fracciones de tamaños diferentes. Los métodos más empleados son: sedimentación, elutriación y tamización.

Sedimentación

Es un método de separación mediante clasificación con fluido que va a permitir separar las partículas sólidas según su velocidad de sedimentación en el seno de un fluido en reposo (líquido o gas suspensor de las partículas sólidas). Estos métodos se basan en la ecuación de Stokes, que relaciona la velocidad de sedimentación con el tamaño de la partícula y las características del fluido, según la siguiente ecuación:

$$V_s = (g(d'-d)D^2)/18\eta \qquad (3.1)$$

donde: g es la fuerza de gravedad; d' es la densidad de las partículas; d es la densidad del fluido; D es el diámetro de las partículas (diámetro de Stokes), y η es la viscosidad del fluido.

Los sistemas más empleados en la industria farmacéutica son:

- *Cámaras de sedimentación continua:* la velocidad de sedimentación obedece a la fuerza de gravedad y a la velocidad de introducción de las partículas en el sistema.
- *Cámaras de sedimentación múltiple:* la velocidad de sedimentación se acelera porque se ejerce una fuerza adicional mediante centrifugación.

CÁMARAS DE SEDIMENTACIÓN CONTINUA

En este tipo de sistemas el fluido suele ser un gas (aire). Las partículas en estos sistemas están sujetas a dos fuerzas: *a)* una fuerza horizontal, que es debida a la velocidad de entrada en la cámara de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

separación, también conocida como velocidad transmitida (dicha velocidad se puede regular y es de la misma intensidad para todas las partículas), y *b)* una fuerza vertical debida a la fuerza de la gravedad (cuya intensidad depende del tamaño de la partícula). El resultante de la suma de ambas fuerzas define la trayectoria de las partículas, determinando la distancia horizontal que recorrerán las partículas antes de llegar al fondo de la cámara (distancia que será mayor cuanto menor sea el tamaño de la partícula). Debido al diseño del fondo de la cámara (dividida en diversas cámaras o alvéolos) se recogerán distintas fracciones en función del tamaño de las partículas (fig. 3.3).

En las cámaras de sedimentación continua, regulando la velocidad de entrada, se puede controlar el tamaño de las partículas que quedan retenidas en los distintos alvéolos.

CÁMARAS DE SEDIMENTACIÓN MÚLTIPLE

En estos sistemas se emplea como fluido normalmente un líquido, y se basan en crear diversas cámaras mediante la utilización de tabiques concéntricos de dos tipos:

- *Tabiques fijos:* no se mueven.
- *Tabiques rotatorios:* se mueven creando una fuerza centrifuga.

En este caso las partículas se ven afectadas por dos fuerzas: *a)* la velocidad del fluido, que es constante e igual para todas las partículas, y *b)* la fuerza centrífuga, que afecta con distinta intensidad en función del tamaño de la partícula y que va aumentando en intensidad al alejarnos del eje de rotación. Las partículas continuarán en suspensión hasta que la fuerza centrifuga sea lo suficientemente intensa como para que las partículas se adhieran a un determinado tabique. De tal forma que las partículas de mayor tamaño sedimentarán en las cámaras más cercanas al eje de rotación y las partículas de menor tamaño sedimentarán en las cámaras más externas, alejadas del eje de rotación (fig. 3.4).

Regulando la velocidad de giro de los tabiques rotatorios, así como del diámetro de la cámara, la distancia entre los tabiques y el número de tabiques, se pueden modular las distintas fracciones a recoger, así como los tamaños de partícula de cada fracción. Aunque también existen otros métodos, como los separadores ciclónicos, que son un grupo especial de sedimentación por centrifugación. Estos separadores ciclónicos emplean una única cámara y como fluido utilizan un gas. Normalmente crean una corriente de aire que genera un torbellino que a su vez produce una corriente espiral descendente periférica y una corriente ascendente central, las partículas más grandes son expulsadas hacia los bordes de la cámara y se recogen en el fondo de esta, mientras que las partículas de menor tamaño salen con la corriente de aire que asciende por el centro de la cámara (fig. 3.5).

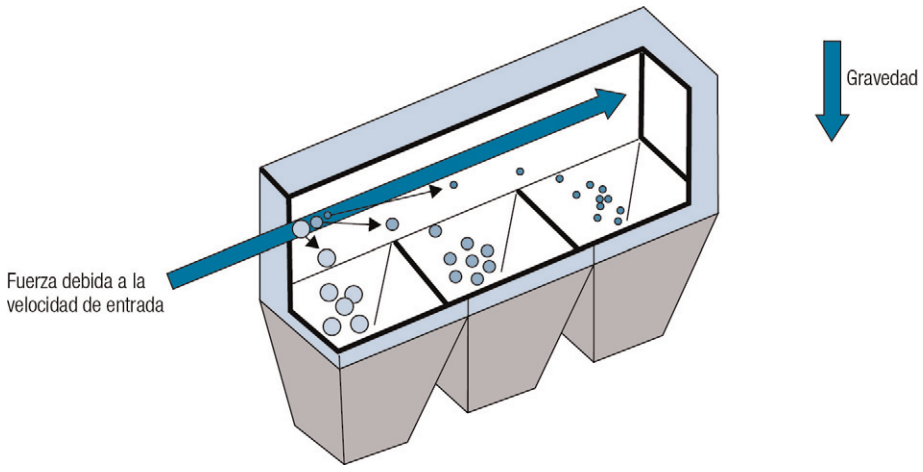


FIGURA 3.3 Esquema de una cámara de sedimentación continua. En negro se indica la fuerza resultante de la suma de fuerzas que influyen sobre la partícula.

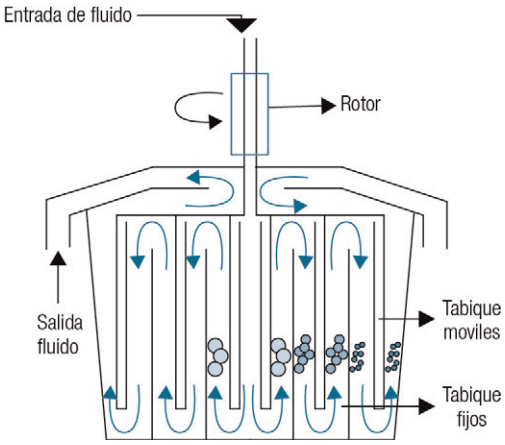


FIGURA 3.4 Esquema de una cámara de sedimentación múltiple por centrifugación. En azul se indica el movimiento del flujo.

Elutriación

El método de separación por elutriación es un método de decantación, que puede considerarse una variante de los métodos por sedimentación descritos anteriormente. En el mecanismo de sedimentación el fluido permanece estacionario con respecto al movimiento de sedimentación, mientras que en las técnicas de elutriación el fluido se desplaza en dirección opuesta a la sedimentación (fig. 3.6). En los elutriadores las partículas se mueven verticalmente en sentido descendente, y el fluido verticalmente en sentido ascendente. Esto origina lo siguiente:

- Si la velocidad del fluido es menor que la velocidad de asentamiento de la partícula, esta descenderá totalmente.
- Si la velocidad del fluido es mayor que la velocidad de asentamiento de la partícula, esta ascenderá con el fluido.

Normalmente se emplean elutriadores multietapas, que constan de varias cámaras puestas en serie una detrás de otra. Cada cámara presenta una velocidad de flujo distinta, y el fluido suele ser agua. Las partículas con mayor tamaño presentan una mayor velocidad de asentamiento y caen en la primera cámara, que tiene una velocidad de flujo alta. Las partículas de menor tamaño pasan a las siguientes cámaras, donde se reduce progresivamente la velocidad del fluido (habitualmente por incrementar la sección de la cámara), permitiendo recoger distintas fracciones en función del tamaño de la partícula (fig. 3.7).

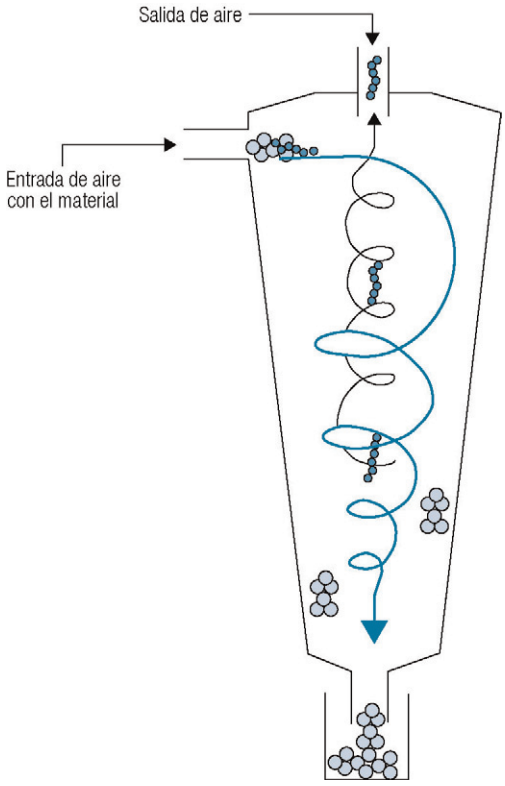


FIGURA 3.5 Esquema de un separador ciclónico. En azul se indica el movimiento de flujo descendente y en negro el movimiento de flujo ascendente.

El empleo de distintas velocidades de flujo en la suspensión de entrada y el uso de diferentes secciones permite modular el tamaño de las partículas que se recogen en cada fracción.

Tamización

La tamización es un método de cribado que consiste en clasificar los gránulos en grupos para facilitar su separación en una o más categorías, en función de su capacidad para atravesar o no una malla con un determinado tamaño.

El producto que pasa por un tamiz se divide en dos fracciones:

- *Rechazo:* fracción granulométrica con tamaño superior a la luz de la malla, queda por encima, no logra atravesar la malla.
- *Cernido:* fracción granulométrica que atraviesa la malla, se recoge por abajo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

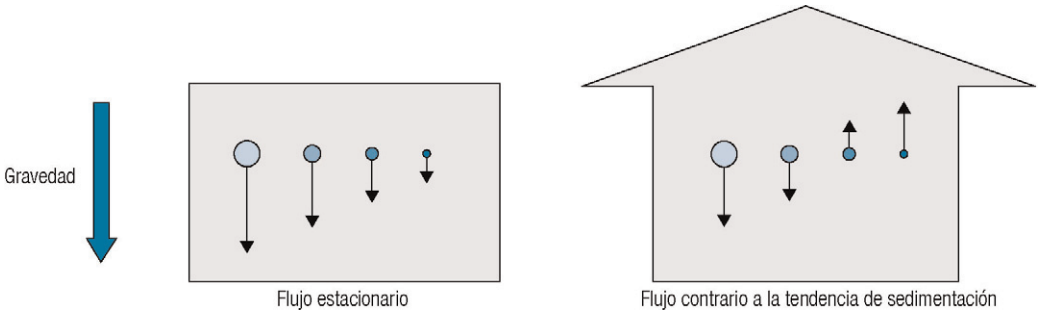


FIGURA 3.6 Diferencias en el movimiento de las partículas entre los sistemas de sedimentación (flujo estacionario) y los sistemas de elutriación (flujo contrario a la tendencia de sedimentación).

Para la tamización se emplean normalmente diversos tamices. Estos se fabrican con materiales apropiados y están constituidos por mallas cuadradas, formadas por hilos de acero inoxidable, latón o de bronce para tamaños grandes y de polipropileno, teflón y nailon para tamaños pequeños. Para las operaciones que no estén destinadas al análisis pueden utilizarse tamices con mallas circulares, cuyo diámetro interior sea igual a 1,25 veces la apertura de las mallas del tamiz de mallas cuadradas correspondiente. Existen una serie de parámetros que caracterizan a un tamiz (fig. 3.8):

- *Luz de malla:* distancia entre dos hilos consecutivos, suponiendo que estos son iguales y circulares. (L) (*RFE:* igual a la luz de malla en micras).
- *Diámetro de hilo* (d).
- *Anchura de malla:* distancia entre el centro de un hilo y el centro del hilo siguiente (m). m = L + d.
- *Superficie útil del tamiz* (k). k = (L2 / m^2).
- *Número de tamiz:* número de hilos (orificios) por unidad de longitud. Cada hilo es igual a L + d. (USP) n = [1 / (L + d)].

La Real Farmacopea describe otra serie de parámetros de interés al trabajar con tamices:

- Tolerancia máxima para una apertura (+ *X*): ninguna dimensión de apertura debe so-

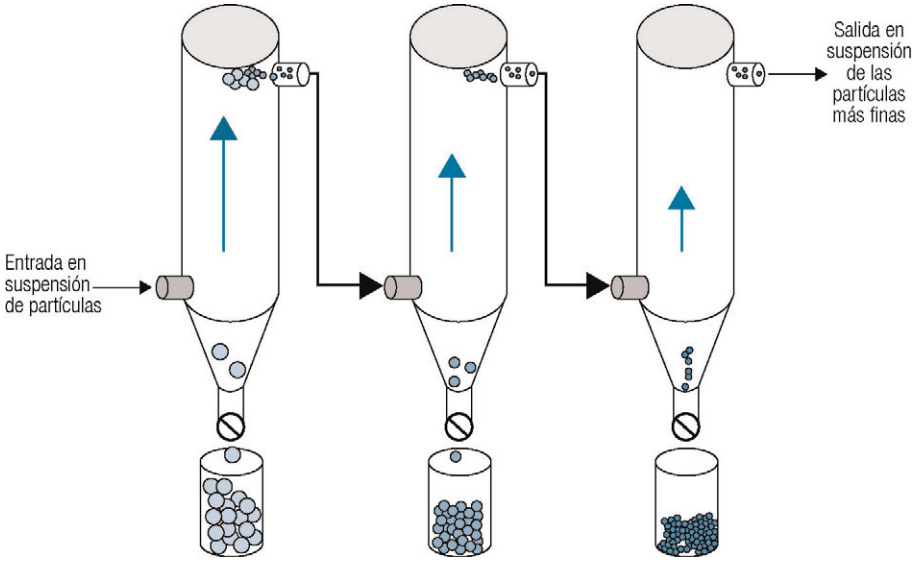


FIGURA 3.7 Esquema de un elutriador multietapa. En negro se indica el movimiento del flujo y en azul la intensidad del flujo del fluido.

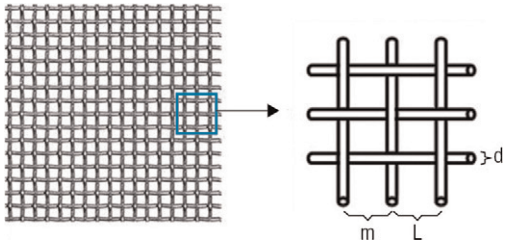


FIGURA 3.8 Parámetros característicos de un tamiz. d, diámetro del hilo; L, apertura de malla; m, anchura de malla.

brepasar la dimensión nominal en más de *X*, siendo:

$$X = (2(w^{0,75})/3) + 4(w^{0,25}) \qquad (3.2)$$

donde: *w* es la apertura de malla.

- Tolerancia para la media de las aperturas ($\pm Y$): la apertura media no debe desviarse de la apertura nominal en más de $\pm Y$, siendo:

$$Y = (w^{0,98}/27) + 1,6 \qquad (3.3)$$

- Tolerancia intermedia *(+Z):* no más del 6% del total de las aperturas del tamiz pueden tener dimensiones comprendidas entre los límites de «nominal + *X*» y «nominal + *Z*», siendo:

$$Z = (X + Y)/2 \qquad (3.4)$$

En la tabla 3.2 figuran los diámetros de los hilos que se aplican a la tela metálica montada en un marco. Las dimensiones nominales recomendadas para los diámetros de hilo pueden tener una desviación de estos valores entre los límites d_{max} y d_{min}. Estos límites corresponden a un intervalo de $\pm 15\%$ respecto a las dimensiones nominales recomendadas.

Es importante destacar que no debe producirse ninguna reacción entre los productos que se van a tamizar y el material para el tamizado. Los distintos sistemas y métodos de tamizado se describen más adelante.

CLASIFICACIÓN DE POLVOS SEGÚN LA REAL FARMACOPEA

La Real Farmacopea para la descripción de la finura de los diferentes polvos que se determina por tamizado indica que se define en función del número o números del tamiz o tamices utilizados. También se puede describir empleando la siguiente clasificación (tabla 3.3), que utiliza los siguientes términos: polvo grueso, polvo moderadamente fino, polvo fino y polvo muy fino.

También indica que en el caso de que la clasificación anterior no sea aplicable, se pueden describir los polvos expresando la finura del polvo en porcentaje (*m*/*m*), que pasa a través del tamiz o tamices utilizados. Mientras que cuando se caracteriza la finura de un polvo mediante un único número, el tamiz con dicho número debe dejar pasar como mínimo un 97% del polvo, salvo que se indique otra cosa.

TAMIZACIÓN

Los procesos de tamización tienen como objetivo:

- Caracterización del tamaño de las partículas que componen los sólidos pulverulentos, por ello la tamización se emplea como técnica de *análisis granulométrico*.
- Obtención de distintas fracciones de sólido pulverulento, caracterizadas por un tamaño de partículas bien definido y muy uniforme. Esta uniformidad es importante para que determinados tipos de mezclas de sólidos resulten estables.
- Eliminación de aquellas partículas que por su tamaño pueden dificultar su manipulación posterior o deteriorar ciertas propiedades. Por ejemplo, se puede ver dificultada la compresión de determinados granulados debido a que contienen una excesiva cantidad de polvo.

La tamización también resulta eficaz para conseguir la rotura de aglomerados de partículas del sólido, con el fin de facilitar la aplicación de otras operaciones, como el mezclado.

A la hora de proceder al tamizado hay que tener en cuenta los siguientes factores, que pueden afectar al rendimiento:

- Irregularidades en la malla del tamiz.
- Adherencia del material a tamizar.
- Humedad.
- Cargas electrostáticas.
- Luz del tamiz: es importante la selección de los tamices más apropiados o los intervalos de tamices.
- Tiempo del proceso: suele ser una de las principales ventajas de este método de separación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 3.2 Clasificación de los tamices según la Real Farmacopea*

Número de los tamices	Diámetro del hilo			Tolerancia sobre las aperturas		
(Dimensiones nominales de las aperturas de malla)	Dimensiones nominales recomendadas	Dimensiones límites admisibles		Tolerancia máxima para una apertura	Tolerancia para la media de las aperturas	Tolerancia intermedia
	d	d_{max}	d_{min}	*+X*	±*Y*	*+Z*
11.200	2.500	2.900	2.100	770	350	560
8.000	2.000	2.300	1.700	600	250	430
5.600	1.600	1.900	1.300	470	180	320
4.000	1.400	1.700	1.200	370	130	250
2.800	1.120	1.300	950	290	90	190
2.000	900	1.040	770	230	70	150
1.400	710	820	600	180	50	110
1.000	560	640	480	140	30	90
710	450	520	380	112	25	69
500	315	360	270	89	18	54
355	224	260	190	72	13	43
250	160	190	130	58	9,9	34
180	125	150	106	47	7,6	27
125	90	104	77	38	5,8	22
90	63	72	54	32	4,6	18
63	45	52	38	26	3,7	15
45	32	37	27	22	3,1	13
38	30	35	24	—	—	—

*Valores en micrómetros.

Para permitir el paso de las partículas a través del tamiz podemos recurrir a distintos procedimientos:

- *Tamización manual:* consiste en someter el tamiz a un ligero movimiento de vaivén para conseguir un movimiento giratorio progresivo de las partículas por el tamiz. Es el procedimiento más sencillo.
- *Tamización por vibración:* consiste en colocar el o los diversos tamices sobre una plataforma vibratoria u oscilatoria, normalmente se puede controlar tanto la frecuencia como la

TABLA 3.3 Clasificación de polvos respecto al tamaño de partículas por tamizado según la Real Farmacopea

	No menos del 95% en masa pasa a través de un tamiz del número	No más del 40% en masa pasa a través de un tamiz del número
Polvo grueso	1.400	355
Polvo moderadamente fino	355	180
Polvo fino	180	125
Polvo muy fino	125	90

amplitud de las vibraciones. Es uno de los procedimientos más utilizados.

- *Tamización por ultrasonidos:* se emplea una fuente de ultrasonidos que favorece el movimiento de las partículas.
- *Air-jet o tamización por corriente de aire:* habitualmente se emplea un doble mecanismo de presión-succión. Por una parte del tamiz se introduce aire a presión y por la otra parte se genera vacío. Es un procedimiento muy empleado para la obtención de partículas de un tamaño entre aproximadamente 50 y 75 μ.
- *Tamización húmeda:* se emplea con suspensiones de partículas. Es un procedimiento útil cuando el producto tiende a formar aglomerados de partículas.

En ocasiones, la tamización puede aplicarse como operación complementaria de la pulverización, con el fin de separar la fracción de partículas del sólido pulverizado, ya que mantienen un tamaño excesivo para el fin previsto.

SISTEMAS DE TAMIZACIÓN

Con la finalidad de obtener más de una fracción granulométrica, podemos trabajar con varios tamices a la vez con distinta luz de malla, permitiendo obtener así un mayor número de cernidos. Existen distintos sistemas de tamización en función de cómo se colocan y usan los diversos tamices, por lo que podemos hablar de: tamices en cascada, tamices en serie o en línea y tamiz rotatorio.

Tamices en cascada

Se colocan los tamices uno encima de otro, dispuestos en orden decreciente de luz de malla (fig. 3.9). El producto entra en contacto primero con el tamiz de mayor apertura y finalmente con el de menor apertura. De tal forma que al utilizar «n» tamices, obtenemos «n + 1» fracciones granulométricas, un rechazo y «n» cernidos. El procedimiento implica:

- Colocar el producto bruto en el tamiz de malla mayor, el superior.
- El cernido del primero tamiz actuará de bruto del segundo tamiz.
- El cernido del segundo tamiz actuará de bruto del tercer tamiz, y así sucesivamente.

A cada una de las fracciones se le asignará como diámetro equivalente la media de la luz de malla de los tamices entre los que quedó retenido, siendo el superior el de mayor luz de malla, y que la partícula atravesó, y el inferior el de menor luz de malla, y que la partícula no atravesó. Habitualmente estos sistemas en cascada utilizan mecanismos vibratorios para promover el paso de las partículas por los distintos tamices.

Tamices serie o en línea

Se colocan los tamices en serie uno al lado del otro, si bien en este caso el primer tamiz es el de menor luz de malla, y los demás van en orden creciente (fig. 3.10). El procedimiento implica:

- Colocar el producto bruto en el primer tamiz, y se produce la separación del cernido y el rechazo o grueso.
- El grueso del primer tamiz se empleará de bruto para el segundo tamiz.
- El grueso del segundo tamiz se empleará de bruto para el tercer tamiz, y así sucesivamente.

De tal forma que al utilizar «n» tamices, obtenemos «n + 1» fracciones granulométricas, «n» cernidos y un rechazo. Estos sistemas en línea a veces se emplean para tamizaciones en húmedo, para lo que se resuspende el pulverizado en un vehículo, se repite el proceso varias veces, finalmente se recoge el producto y se deseca.

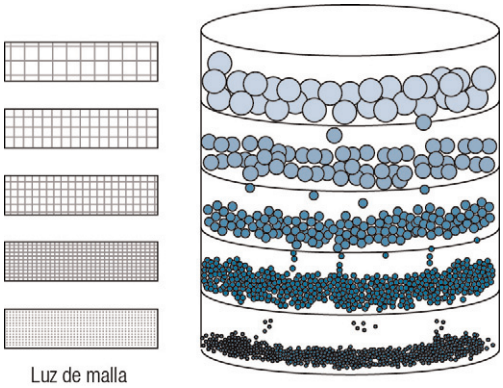


FIGURA 3.9 Esquema de un sistema de tamices en cascada.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

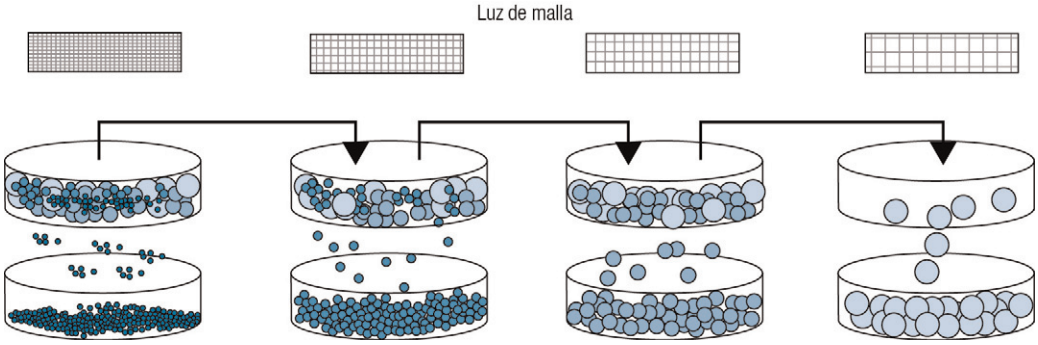


FIGURA 3.10 Esquema de un sistema de tamices en línea.

Tamiz rotatorio

Son similares a los tamices en cascada, con la peculiaridad de que la luz de malla se encuentra en la superficie periférica del tamiz, y el tamiz gira constantemente, ligeramente inclinado (fig. 3.11). En la parte superior se encuentra el tamiz con luz de malla menor y en la inferior el tamiz con luz de maya mayor, el producto entra por la parte superior.

RENDIMIENTO DE UN PROCESO DE TAMIZACIÓN

Cuando se tamiza un sólido pulverulento obtenemos dos fracciones: el rechazo y el cernido. El rechazo teóricamente está formado por aquellas partículas de mayor tamaño que la luz de malla y que por eso no lograron atravesar el tamiz, a esta fracción también se le denomina «grueso». Mientras que al cernido cuyas partículas teóricamente tienen un diámetro inferior a la luz de la malla del tamiz se le suele denominar «fino». Si bien teóricamente la separación de las distintas partículas finas y gruesas tendría que ser del 100%, nos encontramos que a veces aparecen partículas finas (es decir, de menor tamaño que la luz de malla) en el rechazo y viceversa. Esto se puede deber a diversos motivos: tiempo de tamización insuficiente, tamices deformados, deficientemente calibrados y formación de aglomerados, entre otras posibles causas. Esto implica la superposición de ambas fracciones granulométricas.

Para poder cuantificar y valorar la eficacia de un proceso de tamización podemos recurrir a diversos índices:

- Índice de cernido (I_C): es el porcentaje de material que atraviesa el tamiz:

$$I_C = (C/A) \times 100 \qquad (3.5)$$

- Índice de rechazo (I_R): es el porcentaje de material que atraviesa el tamiz:

$$I_R = (R/A) \times 100 \qquad (3.6)$$

donde: A son los gramos del material a tamizar; C son los gramos de cernido, y R son los gramos de rechazo.

Obviamente la suma del índice de rechazo y del índice de cernido tiene que dar 100%.

También podemos trabajar teniendo en cuenta las proporciones de finos y gruesos presentes en el material de partida en este, siendo F la proporción de finos y G la proporción de gruesos, con los

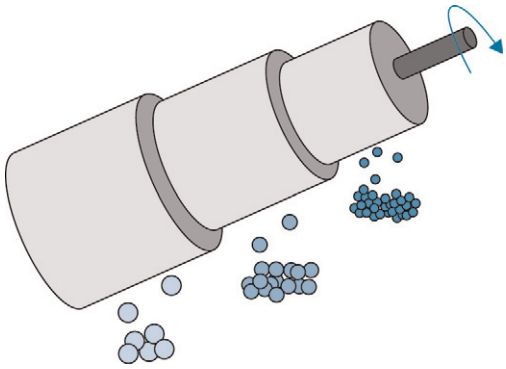


FIGURA 3.11 Esquema de un sistema de tamices rotatorios.

sufijos A, R, C, según procedan del material a procesar, del rechazo o del cernido, respectivamente.

De tal manera que podemos hablar ahora de la eficacia del proceso referido a finos (E_F) y de la eficacia del proceso referido a gruesos (E_G).

Desde el punto de vista del cernido:

$$E_F = I_C(F_C/F_A) \tag{3.7}$$

$$E_G = I_C(G_C/G_A) \tag{3.8}$$

Desde el punto de vista del rechazo:

$$E_F = I_R(F_R/F_A) \times 100 \tag{3.9}$$

$$E_G = I_R(G_R/G_A) \times 100 \tag{3.10}$$

Siendo la eficacia del cernido *(E_C)* la resta de E_F y E_G, y la eficacia del rechazo *(E_R)* la resta de E_G y E_F.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 4

Mezcla de sólidos

Francisco Zaragozá Arnáez y Cristina Naranjo Ortiz

PRINCIPIOS DE MEZCLADO

Los medicamentos están compuestos mayoritariamente por múltiples sustancias, aunque existe una pequeña cantidad de estos que poseen un único componente. La presencia de múltiples sustancias es necesaria para conseguir la dosis y la formulación requeridas. Siempre que un producto contenga más de un componente, será necesario el correcto mezclado, durante el proceso de fabricación, hasta su homogeneización; de modo que se consiga una buena distribución de los principios activos para obtener una apariencia uniforme y una correcta dosificación del fármaco. Para la fabricación de una forma farmacéutica es necesario que exista una buena fase de mezclado (tabla 4.1).

Definición y objetivos del mezclado

Se define el mezclado como una operación mediante la cual se produce la interposición de las partículas de cada componente de la mezcla entre las de los restantes componentes. Si esto se da, se produce una situación ideal *(mezcla perfecta)*. La consecuencia de esta situación ideal depende de la forma de preparación y de los objetivos de la operación de mezclado. El objetivo genérico de cualquier proceso de mezclado es asegurar que la composición de las fracciones tomadas de una mezcla sea similar a la de la totalidad de esta; es decir, la obtención de una mezcla homogénea.

Tipos de mezcla

Las mezclas se pueden clasificar en tres grupos:

1. Mezclas positivas.
2. Mezclas negativas.
3. Mezclas neutras.

MEZCLAS POSITIVAS

Este tipo de mezclas están compuestas por materiales como gases o líquidos miscibles que pueden mezclarse espontáneamente e irreversiblemente por difusión, y tienden a aproximarse a una *mezcla perfecta*. La fuerza de cohesión de los materiales es débil y permite el mezclado, puesto que las partículas se pueden poner en movimiento fácilmente. No es necesaria energía adicional para que se produzca la mezcla si el tiempo disponible para que se produzca el mezclado es ilimitado, a pesar de que podría acortarse el tiempo requerido para obtener el grado deseado de mezclado. En general, los materiales que se mezclan mediante un mezclado positivo no suelen presentar problemas durante la fabricación del producto.

MEZCLAS NEGATIVAS

En este tipo de mezclas los compuestos tienden a separarse. La fuerza de cohesión es alta. Si esto ocurre rápidamente, se requerirá mayor energía para conseguir la adecuada dispersión; un ejemplo es una suspensión, donde se produce una dispersión de sólidos en un líquido de baja viscosidad. En otros tipos de mezclas negativas la tendencia de los compuestos es a separarse lentamente, por ejemplo las emulsiones, las cremas y las suspensiones viscosas. Generalmente, las mezclas negativas son más difíciles de producir y de mantener, y requieren un mayor grado de mezclado que las mezclas positivas.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 4.1 Tipos de mezclado y preparaciones farmacéuticas

Tipos de mezclado	Preparaciones farmacéuticas
Mezcla de partículas sólidas (mezclado de polvos)	Comprimidos, cápsulas, sobres y *polvos secos para inhalación*
Mezcla de líquidos mezclables	Jarabes
Mezcla de líquidos no mezclables	Emulsiones y cremas
Dispersión de partículas sólidas	*Concentrados* y suspensiones

MEZCLAS NEUTRAS

Este tipo de mezclas suelen comportarse de manera estática, ya que sus compuestos no tienen tendencia a mezclarse o disgregarse espontáneamente, y es necesario un mayor esfuerzo para mezclarlos. Algunos ejemplos de este tipo de mezcla incluirían la mezcla de sólidos, pastas y pomadas o ungüentos.

Es importante señalar que durante el proceso de mezclado, el tipo de mezcla puede variar. Se puede producir un cambio de mezcla negativa a neutra por un aumento de la viscosidad de la mezcla. De la misma manera, si el tamaño de la partícula, grado de humedad o la tensión superficial cambia, el tipo de mezcla puede igualmente variar.

Proceso de mezclado

Una situación ideal de mezcla sería aquella en la que existan las mismas cantidades de dos componentes sólidos (A y B) del mismo tamaño, forma y densidad. Esta situación no ocurre en la práctica, pero sirve para explicar de forma simple el proceso de mezclado y permite su ilustración con la ayuda del análisis estadístico. Si los compuestos se representan por círculos de colores, el estado de disgregación inicial aparecería como se muestra en la figura 4.1.

Ciñéndonos a la propia definición de mezclado, la situación ideal de *mezcla perfecta*, en este caso, se producirá cuando cada partícula del compuesto A se sitúe al lado e intercalada con las partículas del compuesto B; es decir, una partícula se situaría tan cerca como fuera posible, y en contacto, con la partícula adyacente del otro compuesto. Este proceso se representa con círculos de colores en la figura 4.2, donde se puede ver que los compuestos están distribuidos de la manera más homogénea posible. Si esta mezcla se viera en tres dimensiones, tanto delante como detrás de cada partícula azul se distinguiría una naranja y viceversa.

No obstante, la mezcla de sólidos es un proceso al azar y, aunque podría producirse la

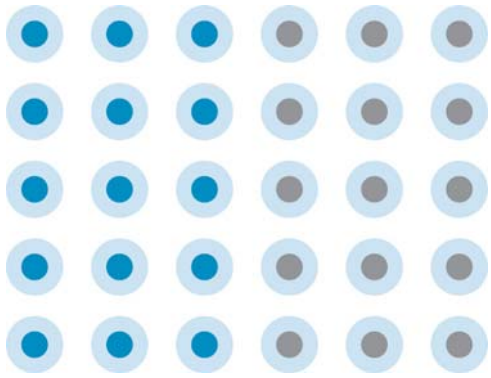


FIGURA 4.1 Mezcla ideal. Existen las mismas cantidades de dos componentes sólidos del mismo tamaño, forma y densidad.

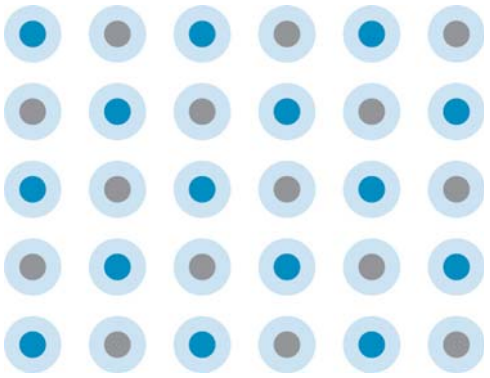


FIGURA 4.2 Mezcla perfecta. Cada partícula de un compuesto se sitúa al lado e intercalada con una partícula de otro compuesto.

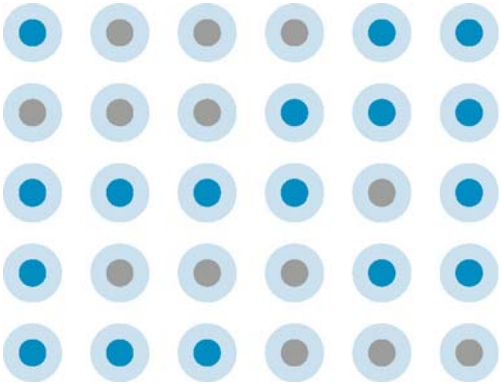


FIGURA 4.3 Mezcla aleatoria. La probabilidad de seleccionar un tipo específico de partícula es la misma en todas las posiciones de la mezcla.

situación que se muestra en la figura 4.3, es extraño que ocurra así, por lo que, a efectos prácticos, podemos considerarlo imposible. Por ejemplo, si sólo hay 200 partículas presentes, el resultado de una *mezcla perfecta* al azar se daría sólo en un caso de cada diez millones y es similar a la mezcla aleatoria mostrada en la figura 4.1 tras un largo proceso de mezclado. En la práctica, el mejor tipo de mezcla se obtiene si nos encontramos los compuestos distribuidos tal y como se indica en la figura 4.3. Esta se refiere a una *mezcla aleatoria*, que se define como una mezcla en la que la probabilidad de seleccionar un tipo específico de partícula es la misma en todas las posiciones de la mezcla, y es igual a la proporción de cada partícula en el total de la mezcla. Si cualquiera de las dos partículas adyacentes fuera seleccionada de la mezcla aleatoria mostrada:

- La probabilidad de tomar dos partículas azules sería del 25%.
- La probabilidad de tomar dos partículas naranjas sería del 25%.
- La probabilidad de tomar una partícula de cada color sería del 50%.

Si cualquiera de las dos partículas adyacentes tomadas de la mezcla aleatoria contuviera sólo dos partículas, entonces en el 25% de los casos la muestra no contendría partículas azules y en el 25% de los casos no contendría partículas naranjas.

En la práctica puede apreciarse que los compuestos pueden no estar perfectamente distribuidos y, por lo tanto, puede que no estén completamente mezclados. No obstante, si observamos la figura 4.3 se aprecia que los componentes se encuentran mezclados y que el porcentaje de ambos compuestos (A y B) es similar. Además, si dividimos la figura en partes iguales, en cada una de ellas tendríamos partículas de ambos compuestos, y, si estas aumentan, la proporción de cada una de ellas se aproxima a lo que ocurriría en una *mezcla perfecta*.

Escala de escrutinio

El proceso de mezclado produce frecuentemente un gran volumen de mezcla que es necesario subdividir en dosis individuales (p. ej., un comprimido o una cápsula) y, además, es fundamental que cada dosis contenga la concentración adecuada del principio activo. Esto sería la relación peso/volumen de la dosis individual, en la que se debe comprobar si la muestra de mezcla examinada contiene la concentración/dosis correcta de principio activo. Este peso/volumen se conoce como *escala de escrutinio* y es el tamaño de muestreo a partir del cual una muestra homogénea se transforma en no satisfactoria debido a que se analiza un tamaño demasiado pequeño, aproximándose a la escala de elementos individuales, es decir, la escala de segregación mínima para mezcla de sólidos determinada. Por ejemplo, si la unidad de peso de un comprimido es de 200 mg, entonces en una muestra de 200 mg tomada de la mezcla para analizar si esta es correcta deberá usarse una *escala de escrutinio* de 200 mg. El número de partículas en la *escala de escrutinio* dependerá del peso de la muestra, el tamaño de la partícula y su densidad, y aumentará cuando aumente el peso de la muestra y disminuya el tamaño y la densidad de la partícula. Este número debe ser suficiente para asegurar una desviación mínima en la dosis requerida en preparado farmacéutico.

Otro factor importante a tener en cuenta cuando se realiza el proceso de mezclado es la proporción del principio activo que debe haber en la dosis, según la escala de escrutinio. Es de gran importancia el número de partículas en la escala de escrutinio, ya que el contenido de un constituyente activo minoritario variará con el número de partículas en la escala de escrutinio en una mezcla aleatoria.

De la información de las figuras 4.1 y 4.2 y de la tabla 4.1 se obtienen dos conclusiones importantes:

1. Cuanto menor es la proporción de principio activo en la mezcla, existirá mayor dificultad

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para encontrar una desviación aceptable del principio activo.

2. Cuantas más partículas estén presentes en una unidad de dosis, menor será la desviación del contenido.

Una forma de reducir la desviación podría ser incrementar el número de partículas en la escala de escrutinio, reduciendo el tamaño de estas. Esto puede conducir a la agregación de partículas debido a la mayor cohesión que se produce con las partículas más pequeñas, que a su vez puede reducir la facilidad de mezcla.

Tratamiento matemático del proceso de mezclado

Debemos tener en cuenta que siempre habrá alguna variación en la composición de las muestras tomadas de una mezcla al azar. El objetivo durante la formulación y procesamiento es minimizar esta variación a niveles aceptables mediante la selección de una escala apropiada de escrutinio, el tamaño de partícula y el procedimiento de mezcla. Consideramos la situación en la que se toman muestras de una mezcla al azar en el que las partículas son todas del mismo tamaño, forma y densidad. La variación en la proporción de un componente en muestras tomadas de la mezcla al azar puede calcularse a partir de la siguiente fórmula:

$$DE = \sqrt{p(1-p)/n}$$

donde: DE es la desviación estándar de la proporción de los componentes en las muestras (desviación del contenido de 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 muestra que a medida que el número de partículas presentes en la muestra aumenta, disminuye el contenido de la DE (es decir, hay menos variación en el contenido de la muestra), como se ilustra en la figura 4.3. La situación con respecto al efecto de la proporción del componente activo en la muestra no es tan clara en la ecuación. Como p es la disminución del valor de la desviación, se reduce el contenido estándar, que puede llevar a la conclusión errónea de que es beneficioso tener una baja proporción del componente activo. Una variación más útil es el %CV, que indica la desviación media como porcentaje de la cantidad media de componente activo en las muestras. Por lo tanto, %CV = (DE de contenido / contenido medio) × 100. El valor de %CV se incrementará a medida que disminuye p, como se detalla a continuación.

Consideramos la situación en la que n = 100.000 y p = 0,5. Usando la ecuación anterior, se puede calcular que $DE = 1{,}58 \times 10^{-3}$ y $CV\% = (1{,}58 \times 10^{-3} / 0{,}5) \times 100 = 0{,}32\%$. Así, en promedio, el contenido se desviará del contenido medio un 0,32%, que es un valor aceptablemente bajo para un producto farmacéutico.

Sin embargo, si p se reduce a 0,001 y n se mantiene en 100.000, se produce una reducción en la DE de $9{,}99 \times 10^{-5}$, pero $CV\% = (9{,}99 \times 10^{-5} / 0001) \times 100 = 10\%$. Así, en este último caso, el contenido se desviará de los contenidos teóricos en un promedio del 10%, lo que sería inaceptable para un producto farmacéutico.

Se puede considerar que la variación en el contenido puede ser reducida por el aumento del tamaño de la muestra (en una escala de escrutinio), ya que esto aumentará el número de partículas en cada muestra. La dosis de un medicamento, sin embargo, es fija y cualquier aumento en el tamaño de la muestra produce una reducción en la proporción del componente activo. La consecuencia de un aumento del tamaño de la muestra depende de la proporción inicial del componente activo. Si p es relativamente alto inicialmente, aumentar el tamaño de la muestra produce que el %CV en el contenido aumente. Si p es pequeña, aumentar el tamaño de la muestra tendrá poco efecto. Introduciendo los valores adecuados en la ecuación puede verificarse este aspecto.

En una mezcla al azar el contenido de las muestras tomadas de la mezcla sigue una distribución normal. Con una distribución normal, el 68,3% de las muestras estará dentro de ±1 DE de la proporción global de los componentes (p), el 95,5% estará dentro de ±2 DE de p, y el 99,7% de las muestras estará dentro de los ±3 DE de p. Por ejemplo, si p = 0,5 y la DE del contenido es de 0,02, el 99,7% de las muestras de la proporción del componente será de entre 0,44 y 0,56. En otras palabras, si 1.000 muestras fueron analizadas, 997 contienen entre el 44 y 56% del principio activo (media = 50%).

Una especificación típica para un producto farmacéutico es que el componente activo no debe desviarse más de un ±5 de media o el contenido especificado, por ejemplo, la desviación

aceptable = p × (5 / 100) o p × 0,0 (esto no es lo mismo que una DE del 5%).

Si un producto contiene un componente activo que constituye la mitad del peso de la forma de dosificación (p = 0,5) y se requiere que el contenido del 99,7% de las muestras se encuentre dentro del ±5% de p, entonces el número de partículas necesarias en el producto puede ser estimado como se describe a continuación.

Como el 99,7% de las muestras está dentro de ±3 DE y 5 de p, entonces la ecuación que se puede utilizar para calcular la DE requiere:

$$3 \times DE = p \times (\%\ de\ desviación\ aceptable/100)$$

En este caso, 3 × DE = 0,5 × 0,05, así que:

$$0,5 \times 0,05/3 = \sqrt{p(1-p)/n}$$

$$6,94 \times 10^{-5} = 0,5(1-0,5)/n$$

Por lo tanto, n = 3.600.

El cálculo anterior indica que se requieren 3.600 partículas en cada muestra o forma de dosificación para tener un porcentaje de fiabilidad del 99,7% de que el contenido está dentro del ±5% de la cuantía teórica.

Sin embargo, si el producto contiene un principio activo potente, en el que $p = 1 \times 10^{-3}$, el número de partículas que es necesario para cumplir con los mismos criterios se estima en $3,6 \times 10^{6}$.

Evaluación del grado de mezclado

Los fabricantes necesitan algunos medios de control en un proceso de mezcla para una variedad de razones, las cuales podrían incluir:

- Para indicar el grado / extensión de mezcla.
- Para seguir un proceso de mezcla.
- Para indicar que se ha producido una mezcla suficiente.
- Para evaluar la eficacia de un mezclador.
- Para determinar el tiempo de mezcla necesaria para un proceso particular.

El empleo de muchos métodos de evaluación implica la generación de un índice de mezcla, el cual compara la DE de contenido de las muestras tomadas de una mezcla de investigación (SACT) con la de muestras de una mezcla completamente al azar (SR). Esta comparación con una mezcla aleatoria se realiza para comprobar la mejor combinación resultante. La forma más sencilla de un índice de mezcla (M) se puede calcular como:

$$M = S_R / S_{ACT}$$

Al inicio del proceso de mezcla el valor de SACT será alto y M será bajo. A medida que la mezcla de SACT se aproxime a una mezcla al azar tenderá a disminuir. Si la mezcla se vuelve al azar, SACT = SR y M = 1. Normalmente hay una disminución exponencial en SACT dependiendo del tiempo de mezclado o del aumento del número de rotaciones del mezclador, aunque la forma de la curva dependerá de las propiedades del polvo, el diseño de mezcla y el uso.

Con el fin de evaluar un proceso de mezcla de esta manera, hay dos requisitos básicos. En primer lugar, debe ser retirado y analizado un número suficiente de muestras representativas de la mezcla en su conjunto. Se suele tomar un mínimo de 10 muestras, que son retiradas de diferentes profundidades del mezclador y desde el centro y los lados. Las muestras se toman a menudo con un ladrón de muestreo, que es un dispositivo que se puede insertar en la mezcla, y las muestras retiradas son con una interrupción mínima para el lecho de polvo. En segundo lugar, debe estar disponible una técnica de análisis adecuada para que el valor de 5 SACT sea un fiel reflejo de la variación en el contenido en las muestras y no debido a la variación que pueda surgir por el método de análisis.

En formulaciones de mezcla, donde la proporción del principio activo es alta, es posible alcanzar una variación aceptablemente baja en contenido sin la consecución de una mezcla al azar. Por lo tanto, puede ser posible detener el proceso de mezcla antes de alcanzar una mezcla aleatoria, y de esta manera se logra reducir los costes de fabricación. La ecuación se puede utilizar para generar un valor estimado aceptable de DE (SE) que permita que el producto cumpla sus especificaciones. Por ejemplo, si la proporción de componente activo presente en la formulación es de 0,5 y la variación aceptable desde el contenido medio es de ±5% para el 99,7% de las muestras, entonces:

$$S_E = 0,5 \times (5 / 100) / 3 = 8,3 \times 10^{-3}$$

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Por lo tanto, si cuando se analiza la mezcla la DE de contenido en la proporción del componente activo es $< 8{,}3 \times 10 \sim 3$ (%CV $< 1{,}67$), el producto debe cumplir con las especificaciones.

MECANISMOS DE MEZCLADO Y SEGREGACIÓN

Existen tres mecanismos principales mediante los cuales se produce la mezcla en polvo: convección, corte y difusión. La mezcla convectiva (transferencia de grupos de partículas de un componente a zonas ocupadas por otros) ocurre cuando se produce la transferencia de un grupo relativamente grande de partículas de una parte del lecho de polvo a otro, como podría ocurrir cuando una cuchilla mezcladora se mueve a través de la paleta de mezcla. Este tipo de mezcla contribuye principalmente a la mezcla macroscópica de las mezclas en polvo y tiende a producir un alto grado de mezcla con bastante rapidez (como lo demuestra una rápida caída de SACT). Sin embargo, la mezcla no se producirá si las partículas se mueven a la vez como una unidad. Además, para lograr una mezcla aleatoria se requerirá un tiempo mayor. Este tipo de mezclado es adecuado para sólidos poco cohesivos, ya que permite prevenir eficazmente la segregación de componentes.

La mezcla por cizallamiento o corte, ocurre cuando una «capa» de material se mueve o fluye sobre otra «capa».

La mezcla por difusión ocurre cuando un lecho de polvo se ve obligado a moverse, el volumen ocupado por el polvo aumenta. Esto se debe a que las partículas de polvo se vuelven menos compactas y hay un aumento en los espacios de aire o huecos entre ellos. Bajo estas circunstancias existe la posibilidad de que las partículas caigan por gravedad a través de los huecos creados.

Segregación de sólidos

La segregación es el efecto contrario a la mezcla, es decir, la separación de componentes. Se debe tener cuidado para evitar la segregación durante la manipulación después del mezclado de polvos; por ejemplo, durante la transferencia a las máquinas de llenado.

La segregación producirá un aumento en la variación de contenido en las muestras tomadas de la mezcla y puede causar un fallo en un lote durante la realización de una prueba de uniformidad de contenido. Si se produce la segregación de los gránulos en la tolva de una máquina de llenado, puede producirse una variación inaceptable en el peso. La segregación se debe a mezclas de polvo que no están compuestas de partículas esféricas del mismo tamaño, y que contienen partículas que difieren en tamaño, forma y densidad. Estas variaciones hacen que las partículas se comporten de manera diferente cuando se ven obligadas a moverse y, por lo tanto, tiendan a separarse. Las partículas que presentan propiedades similares tienden a mezclarse, dando a algunas regiones en el lecho de polvo una mayor concentración de un componente en particular. La segregación es más probable que ocurra, o puede ocurrir en mayor medida, si el lecho de polvo se somete a la vibración o cuando las partículas tienen una mayor capacidad de flujo. Las partículas con forma más próxima a la esférica tenderán con mayor facilidad a la segregación que las de formas irregulares, pues en estas últimas su entrecruzamiento dificulta su movilización y, en definitiva, su segregación.

La principal causa de segregación es la diferencia en el tamaño de las partículas de los componentes de una formulación. Las partículas más pequeñas tienden a caer a través de los huecos entre las más grandes, y, por lo tanto, pasar a la parte inferior de la masa. Esto se conoce como «segregación por filtración». Puede ocurrir en lechos de polvo si las partículas son tan pequeñas que se filtran, y pueden caer en los espacios vacíos entre las partículas grandes. El filtrado puede ocurrir cuando un lecho de polvo con partículas de diferente tamaño se descompone, de tal manera que se produce reordenamiento de partículas; por ejemplo, durante la vibración, la agitación o el vertido.

Durante la mezcla, las partículas más grandes tienden a tener mayor energía cinética (debido a su mayor masa) y, por lo tanto, se mueven mayores distancias que las partículas más pequeñas antes de llegar al resto. Esto puede producir la separación de las partículas de diferente tamaño, un efecto conocido como la trayectoria la segregación. Este efecto, junto con la segregación por filtrado representa la aparición de las grandes partículas en el borde de un montón de polvo cuando se vierte en un recipiente.

Durante la mezcla, o cuando un material se descarga desde un contenedor, partículas muy pequeñas pueden tender a ser «sopladas» hacia arriba por las turbulencias creadas por las

corrientes de aire cuando la masa cae, y permanecen suspendidas en el aire. Cuando la descarga de material se ha completado, estas partículas pasan a formar una capa en la parte superior de las partículas más gruesas. Esto se conoce como «decantación».

Si los componentes son de diferente densidad, el material más denso tendrá una tendencia a moverse hacia abajo, incluso si el tamaño de las partículas es similar. La segregación de trayectoria también puede ocurrir con las partículas del mismo tamaño, pero de diferentes densidades, debido a su diferencia de masa. El efecto de la densidad en la segregación por filtración puede ser potenciado si las partículas más densas también son menores.

Las partículas esféricas presentan la mayor fluidez, y, por lo tanto, son más fáciles de mezclar, pero también se separan con mayor facilidad que las partículas no esféricas. Las partículas de forma irregular o en forma de escama pueden llegar a entrelazarse, lo que reduce la tendencia a separar la mezcla una vez que esta se ha producido. Las partículas no esféricas también tendrán una mayor superficie en relación con el peso (superficie específica), que tiende a disminuir la segregación mediante el aumento de los efectos de cohesión (mayor superficie de contacto).

La disgregación de las mezclas puede mejorarse con el aumento en el tiempo de mezclado. Esto se debe a que los factores que provocan la segregación generalmente requieren más tiempo para tomar efecto que el tiempo necesario para producir un grado razonable de la mezcla. Durante las etapas iniciales del proceso, la tasa de la mezcla es mayor que la tasa de desmezcla. Después de un período de tiempo, sin embargo, la tasa de desmezcla puede predominar hasta que finalmente se alcance la situación de equilibrio, cuando los dos efectos se compensan. Si la segregación es un problema con una formulación, hay una serie de procedimientos que se pueden intentar para corregir la situación. Estos incluyen:

- Selección de fracciones de tamaño para conseguir principio activo y excipientes del mismo rango de tamaño.
- Reducción del tamaño de los componentes. Este proceso generalmente finaliza con una tamización para asegurarse de que todas las partículas están por debajo de aproximadamente 30 μm.
- Cristalización controlada durante la producción del principio activo / excipientes para dar a los componentes de una forma cristalina particular o rango de tamaño.
- Selección de los excipientes con una densidad similar al componente activo, por lo general habrá una serie de excipientes que permitan obtener un producto con las propiedades requeridas.
- Granulación de la mezcla de polvo (aumento de tamaño) para que un gran número de diferentes partículas se distribuyan uniformemente en cada unidad de gránulo.
- Reducir la cantidad de vibración o movimiento, después de la mezcla, a la que se puede ver sometida la masa de polvo.
- Usar tolvas de llenado con diseño de maquinaria específico para que el tiempo de permanencia en polvo se reduzca al mínimo.
- El empleo del equipo en varias operaciones puede llevarse a cabo sin la transferencia de la mezcla; por ejemplo, un secador de lecho fluido o un mezclador de alta velocidad/molino para la mezcla y granulación.
- Producción de una mezcla ordenada.

Orden del mezclado

Lo que cabría esperar es que una mezcla compuesta de partículas muy pequeñas y otras mucho más grandes se segregara por las diferencias de tamaño. A veces, sin embargo, si un polvo es lo suficientemente pequeño (micronizado) puede llegar a ser adsorbido en la superficie de un transportador más grande de partículas que presentan una gran resistencia a ser desalojadas. Esto tiene el efecto de reducir al mínimo la segregación, mientras se mantengan unas buenas propiedades de flujo. El fenómeno se conoce como «orden de mezcla», ya que las partículas no son independientes las unas de las otras, y hay un grado de orden en la mezcla. Si una partícula portadora es eliminada, algunas de las partículas más pequeñas adsorbidas con esta se eliminarán automáticamente. El orden de la mezcla también se ha utilizado en la producción de formulaciones secas, como un antibiótico al que se añade agua antes de su uso para formar un líquido o un jarabe. En estos casos el antibiótico en forma de polvo fino se mezcla con el agua, que se adsorbe en la superficie de las partículas más grandes, como sacarosa o sorbitol.

El orden de la mezcla probablemente ocurre en cada mezcla de polvo farmacéutico, debido a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las interacciones y las fuerzas de cohesión/adhesión entre los componentes.

MEZCLA DE POLVOS

Consideraciones prácticas

En las formulaciones de mezcla, donde hay una proporción relativamente baja de ingrediente activo, se puede obtener una distribución más equilibrada mediante la creación de la cantidad de material en el mezclador de forma secuencial. Esto puede lograrse mediante un principio de mezcla del componente activo con un volumen aproximadamente igual de diluyente. Se añaden nuevas cantidades de diluyentes, igual a la cantidad de material en el mezclador, y se mezclan. El proceso se continúa hasta que todo el material haya sido añadido. Hay que asegurarse de que el volumen de polvo es apropiado, ya que tanto el exceso como llenado insuficiente puede reducir significativamente la eficiencia del mezclado.

El mezclador utilizado debe producir los mecanismos adecuados para mezclar la fórmula.

El diseño del mezclador debe ser a prueba de polvo, de limpiado fácil y que el producto pueda ser descargado por completo. Estos reducen el riesgo de contaminación cruzada entre lotes y protegen al operador del producto.

Con el fin de determinar el tiempo de mezcla apropiado, el proceso debe ser revisado realizando análisis de muestras representativas de diferentes intervalos después de la mezcla. Esto también puede indicar si la segregación se está produciendo y si los problemas se producen cuando el tiempo de mezclado aumenta. Cuando las partículas friccionan unas con otras, se producirá electricidad estática a medida que avanzan en la mesa de mezclas. Esto tiende a producir «grumos», y una reducción de la mezcla por difusión, y provoca que el material se adhiera a las superficies de la máquina o el recipiente. Para evitar esto, los mezcladores deberán estar debidamente conectados a tierra para disipar la carga estática, y el proceso debe llevarse a cabo con una humedad relativa superior al 40%.

Equipo para el mezclado de sólidos

MEZCLADOR DE CUERPO MÓVIL

Los mezcladores se utilizan normalmente para la mezcla de gránulos o polvos de flujo libre. Hay muchos diseños diferentes, como mezcladores de doble cono, de doble turbina, mezcladores cubo y mezcladores de hélice, entre otros. Los recipientes de mezcla se montan de manera que puedan girar sobre un eje. Cuando se opera a la velocidad correcta, se logra la acción de volteo. El cizallamiento se produce como un gradiente de velocidad sobre la capa superior que se mueve con mayor velocidad, y la velocidad disminuye a medida que la distancia desde la superficie aumenta. Cuando se cae del lecho se dilata, permitiendo que las partículas se muevan hacia abajo por gravedad, y ocurre la mezcla por difusión.

En los mezcladores de cuerpo móvil están disponibles para la mezcla de aproximadamente 50 kg, por ejemplo, para el trabajo de desarrollo a escala de laboratorio y para más de 100 kg en una escala de producción. El material normalmente ocupa aproximadamente 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 la velocidad de rotación, ya que estos influyen en el movimiento del material en el mezclador. Los mezcladores de caída se utilizan habitualmente para los granulados.

En la fabricación de productos farmacéuticos a menudo es preferible utilizar una pieza de equipo para llevar a cabo más de una función. Un ejemplo de esto es el uso de un mezclador-granulador. Como su nombre indica, se pueden mezclar dos compuestos y un producto granulado, eliminando así la necesidad de transferir el producto entre las piezas de los equipos, y así reducir la posibilidad de que se produzca la segregación.

El movimiento de partículas dentro del recipiente tiende a mezclar los componentes con rapidez debido a las fuerzas (derivadas de la alta velocidad) y la expansión en el volumen del lecho que permite la mezcla difusiva. Una vez mezclado, se puede añadir un agente de granulación, formándose los gránulos formados in situ, utilizando una velocidad más lenta y el impulsor de la acción de la cuchilla picadora lateral.

Debido al movimiento de alta velocidad dentro de un mezclador-granulador, se debe tener cuidado con las fracturas de material. Este tipo de problema, así como los asociados al sobremezclado de lubricantes, son los más comunes, puesto que este utillaje no se emplea habitualmente para mezclar lubricantes.

El uso principal del equipo de lecho fluido está en el secado de los gránulos o el recubrimiento de múltiples partículas. El equipo de lecho fluido se utiliza para mezclar los polvos antes de la granulación en el mismo recipiente.

En los mezcladores planetarios la mezcla se logra por la rotación de las palas helicoidales en

un comedero hemisférico. Los «puntos muertos» son difíciles de eliminar en este tipo de proceso de mezcla, y la acción de corte causado por el movimiento de las hojas puede ser insuficiente para romper los agregados de drogas. Sin embargo, es menos probable que cause la segregación que un mezclador de volteo. Este consta de un recipiente cónico instalado en la base con un tornillo rotatorio, que se sujeta al extremo de un brazo giratorio en el extremo superior. El tornillo transporta el material a la parte superior y de ahí caen al vacío para unirse con el resto de pulverizado. El mezclador combina así la mezcla convectiva (ya que el material se eleva por el transportador helicoidal) y de corte y mezclado por difusión (como las cascadas de material hacia abajo).

Escala de producción del mezclado de sólidos

A menudo, la eficiencia de mezcla y el grado de mezcla se mejora con el escalado, debido al aumento de las fuerzas de cizalla. Los problemas asociados con la deficiencia de algunos de los componentes de una formulación, que se han encontrado en una escala de producción pero no en el trabajo de desarrollo, han sido relacionados con la adsorción de componentes menores en la pared del dispositivo. Las características de las partículas del principio activo también pueden cambiar cuando el medicamento se fabrica a gran escala. Esto, a su vez, puede afectar al movimiento de las partículas o a la interacción con otros componentes, y, por lo tanto, la tendencia a mezclar y separar.

El tiempo óptimo de mezclado y sus condiciones debe ser establecido y validado en una escala de producción, de modo que el grado adecuado de la mezcla se obtiene sin la segregación, la lubricación excesiva o daños a las partículas de los componentes. El tiempo de mezclado mínimo y máximo que le dan un producto satisfactorio se debe determinar en su caso, de modo que se establezca la «robustez» del proceso de mezcla.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 5

Aglomeración de partículas

Manuel Córdoba Díaz

GRANULACIÓN: CONCEPTOS GENERALES

La granulación puede definirse como una operación básica farmacéutica mediante la cual las partículas primarias que forman un material pulverulento se unen dando lugar a estructuras multiparticulares llamadas «gránulos». Estas estructuras pueden poseer distintos tamaños, y puede ser necesario homogeneizarlos mediante una tamización. En la figura 5.1 se ilustra este proceso, pero, además, se muestra el efecto de segregación de las partículas individuales de una mezcla pulverulenta debido a las diferencias de tamaño y densidad de los distintos componentes. Este problema es particularmente importante en mezclas poco cohesivas, y puede ser soslayado mediante granulación.

Cuando se decide incluir una granulación en un proceso de fabricación farmacéutico, la siguiente cuestión que surge es decidir cuál va a ser el tamaño adecuado del gránulo final. En Farmacia se suele trabajar con gránulos que oscilan entre 0,2 y hasta 4 o 5 mm, dependiendo del uso que se le quiera dar. Así, cuando elaboramos un granulado como forma farmacéutica final que puede dosificarse directamente en sobres, frascos, etc., el criterio a seguir dependerá de las características de fluidez que se desee conferir al producto y de su manejabilidad por parte del paciente, dependiendo de si debe disolverlo previamente mediante una reacción de efervescencia o no, etc. Sin embargo, cuando se trata de dosificar el granulado en cápsulas gelatinosas rígidas o si se va a usar para la elaboración de comprimidos, conviene trabajar con gránulos que oscilan entre los 0,2 y 1,2 mm, dependiendo del tamaño de la forma farmacéutica final. No obstante, hay que entender que este rango es muy variable y estas cifras son meramente orientativas.

Los principales motivos por los que se puede recurrir a un proceso de granulación son los siguientes:

- Para prevenir procesos de desmezclado, sobre todo cuando se trabaja con mezclas pulverulentas de materiales poco cohesivos y de gran disparidad de tamaños y densidades.
- Mejorar las propiedades reológicas de la mezcla pulverulenta con el fin de mejorar procesos de llenado en máquinas de comprimir, encapsuladoras, etc.
- Modificar la densidad del producto, mejorando su manejabilidad.
- Proteger algunos componentes especialmente lábiles frente a agentes externos, como luz o humedad.
- Disminuir la generación de polvo ambiental durante la fabricación o manipulación del producto. Este efecto es particularmente interesante en sustancias de elevada toxicidad, poder alergénico, etc.
- En materiales destinados a posterior compresión, la granulación puede suponer una mejora en las propiedades de compresibilidad, facilitando el desalojo de aire interparticular o distribuyendo de una manera homogénea un agente aglutinante.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

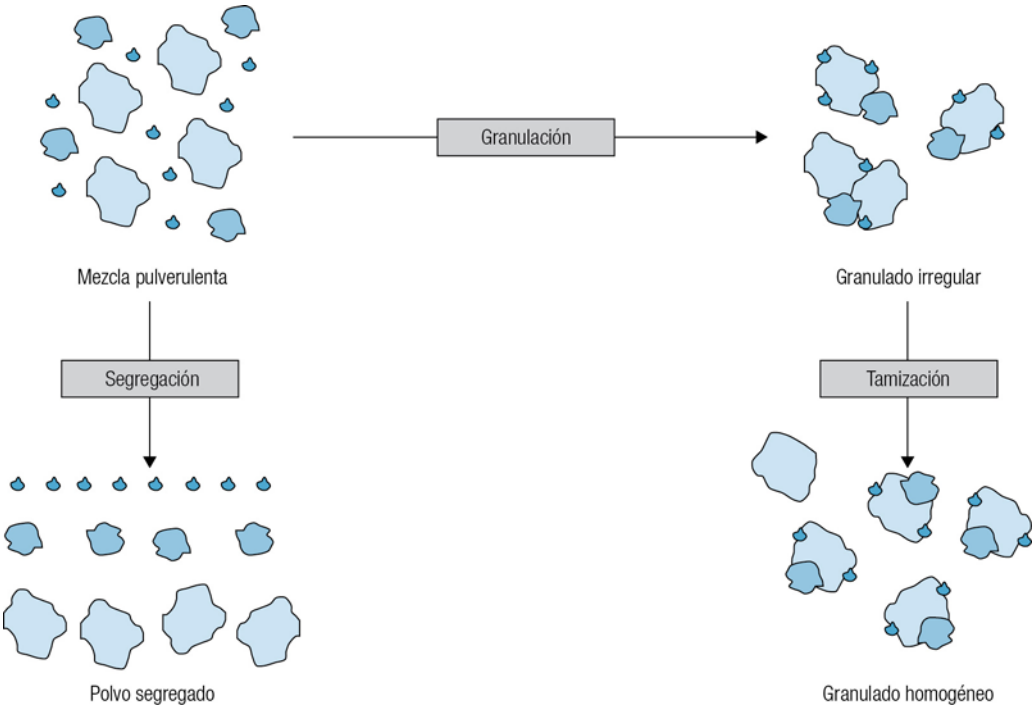


FIGURA 5.1 Esquema general ilustrativo de un proceso de granulación a partir de una mezcla de partículas individuales y cómo previene la segregación por tamaños de estas.

MECANISMOS IMPLICADOS EN UN PROCESO DE GRANULACIÓN

Los enlaces que posibilitan la unión de partículas sólidas y estabilizan la estructura de un gránulo pueden ser de distinta naturaleza y seguir diferentes mecanismos:

1. *Formación de fuerzas de cohesión en películas de líquidos inmóviles.* Este mecanismo es especialmente relevante en presencia de pequeñas cantidades de líquido interpuesto entre partículas sólidas acercándolas y facilitando su interacción por fuerzas de van der Waals. Por ejemplo, se produce esta situación ante procesos de captación de humedad ambiental por parte de partículas compuestas de materiales higroscópicos.
2. *Formación de películas líquidas móviles entre los gránulos.* En un proceso de granulación por vía húmeda se va añadiendo progresivamente líquido de granulación (solución aglutinante), dando lugar a distintos estados conocidos como «fases de Newitt» en función de la cantidad de líquido presente. Estos estados se muestran esquemáticamente en la figura 5.2. Como se puede observar, a

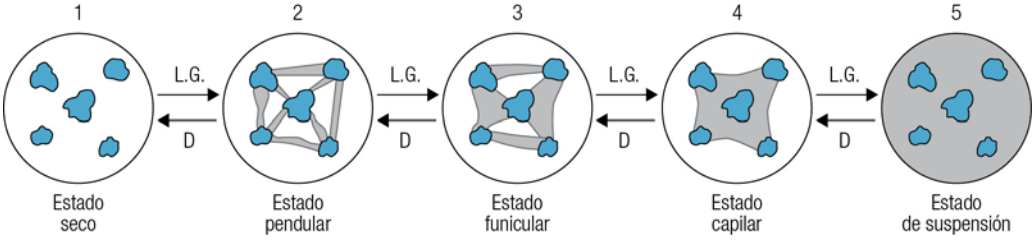


FIGURA 5.2 Diferentes estados de humectación de las partículas en función de la cantidad de líquido de granulación (LG) añadido. En sentido contrario, pasamos de un estado a otro mediante desecación (D).

partir de un estado seco, mediante la adición de una pequeña cantidad de líquido se llega a un «estado pendular», en el que las partículas están unidas por puentes de agua en virtud de su tensión superficial. La adición de más cantidad de líquido nos conduce al «estado funicular», y si seguimos aumentando la cantidad de líquido llegamos a un «estado capilar», en el que grupos de partículas se unen por capilaridad tras eliminar el aire interpuesto. La adición de más cantidad de solución aglutinante nos conduciría a un «estado de suspensión» no deseable en un proceso de granulación.

3. *Formación de puentes sólidos tras eliminación del líquido.* Aquí tenemos dos posibles variantes que incluyen proceso de endurecimiento de aglutinantes adhesivos tipo PVP o carboximetilcelulosa tras la eliminación del disolvente por desecación (fig. 5.2), o la cristalización de partículas disueltas tras la desecación de la solución aglutinante, como sucede cuando se usan soluciones de azúcares.
4. *Fuerzas de atracción entre partículas sólidas.* Aquí destacan las de van der Waals, muy superiores a las electrostáticas. Son las fuerzas preponderantes en los procesos de granulación por vía seca.
5. *Deformación de las partículas y entrecruzamiento mecánico.* Mediante la acción de fuerzas compresivas externas, las partículas se deforman plásticamente y se entrelazan. Este mecanismo ejerce también un papel de cierta importancia, sobre todo en procesos de granulación seca.

GRANULACIÓN POR VÍA HÚMEDA

Debido a la calidad del granulado final, es importante destacar que la gran mayoría de los granulados que se realizan en Farmacia se hacen empleando una granulación húmeda. El procedimiento clásico de granulación húmeda conlleva un gran número de pasos, lo que implica un gasto importante de tiempo, equipos empleados, personal, etc., hecho por el que se tiende a sustituir por diversos procedimientos especiales, más modernos, que suponen un ahorro considerable.

Procedimientos clásicos

En la figura 5.3 se muestra el esquema de los principales pasos que comprende una granulación húmeda mediante procedimientos clásicos. Como podemos observar, tras la mezcla inicial de componentes se incorpora un líquido humectante que puede contener la sustancia aglutinante. Otra variante es incorporar el aglutinante en seco en la mezcla anterior. En cualquier caso, y dependiendo de las formulaciones, la cantidad de solución humectante no suele sobrepasar un 10% de la masa total de sólidos. Tras el amasado en mezcladores planetarios, de sigma, equipos continuos de flujo turbulento, etc., se procede a la granulación propiamente dicha. Para ello se usa un equipo granulador, siendo los más extendidos los granuladores oscilantes: equipos que poseen una malla ajustable e intercambiable a través de la cual se obliga a pasar la mezcla humectada anterior mediante unas paletas que poseen un movimiento oscilatorio, tal y como se ilustra en la figura 5.4. El granulado se va recogiendo en bandejas que pueden luego traspasarse a un armario desecador. Debido al elevado tiempo de secado que supone este sistema y otras posibles complicaciones asociadas, como la migración de sustancias muy

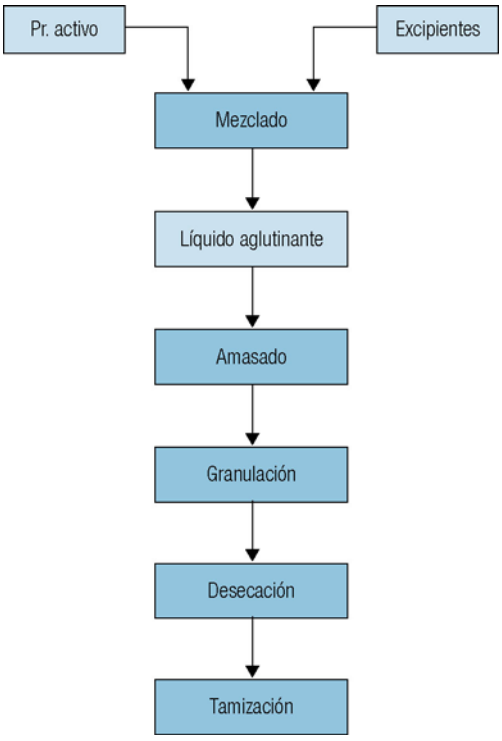


FIGURA 5.3 Esquema de un proceso de granulación clásico por vía húmeda.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

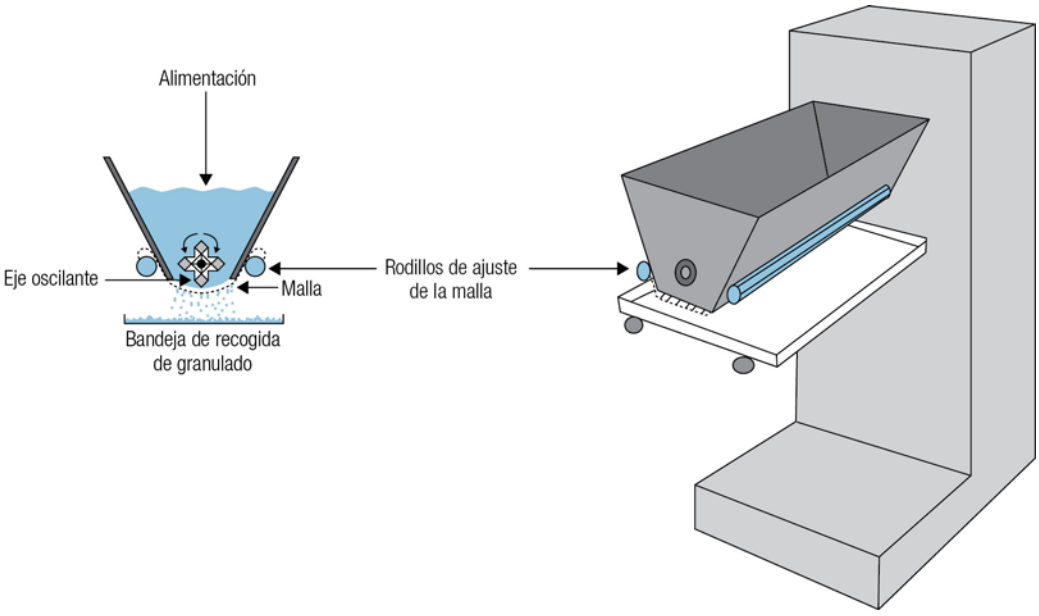


FIGURA 5.4 Esquema de un granulador oscilante.

hidrosolubles en el frente de desecación o la posibilidad de formación de aglomerados, es frecuente recurrir a otros procedimientos de secado, como sistemas tipo Wurster (lecho fluido).

En el esquema general que se muestra en la figura 5.3 es posible introducir algunas variantes, algunas ya mencionadas. En ocasiones, y según las características reológicas del granulado final y su uso posterior, puede ser necesario incluir una fase de lubrificación, incorporando un agente antifricción con un mezclador convencional.

Procedimientos especiales

Ya hemos mencionado las posibles desventajas asociadas a los procedimientos de granulación clásica. Una posible optimización del proceso consiste en la utilización de sistemas tipo *lecho fluido*, pero no sólo para desecar el granulado final, como se indicaba anteriormente, sino para realizar la granulación completa y el secado del granulado, todo en el mismo equipo. Para ello, la disposición del sistema debe ser tal y como se indica en la figura 5.5. Como podemos observar, estos equipos constan de una cámara en la que se suspende el material en un lecho de aire que entra desde la parte inferior. Cuando se usa para granular se incorpora una boquilla de nebulización de la solución aglutinante en la parte superior. En una primera fase se incorpora la solución aglutinante sobre la mezcla de sólidos en suspensión y posteriormente se deseca el granulado formado en el lecho fluido mediante aire caliente. Las ventajas asociadas a este tipo de sistemas son inherentes al hecho de que se trabaje con menos equipos (es necesario menos procesos de ajuste, montaje y limpieza) y en menos tiempo (ahorro de tiempo y mano de obra). Además, son procesos totalmente automatizables, una vez optimizados todos los parámetros de trabajo. Las desventajas derivadas de los sistemas de lecho fluido se derivan de la propia complejidad de la técnica, debido a la gran cantidad de parámetros de trabajo a considerar, como flujo y temperatura del aire en cada fase, tiempo, tipo de inyector, ángulo y velocidad de vaporización, presiones, concentración de la solución aglutinante y velocidad de incorporación de esta, entre otros. Esto supone que la implantación en fábrica de procesos de granulación húmeda es compleja y conlleva la realización de numerosos estudios para optimizar el proceso.

Otra posibilidad de realizar una granulación por vía húmeda consiste en la utilización de «granuladores de alta cizalla» conocidos en inglés como *high shear granulators*. Consisten en

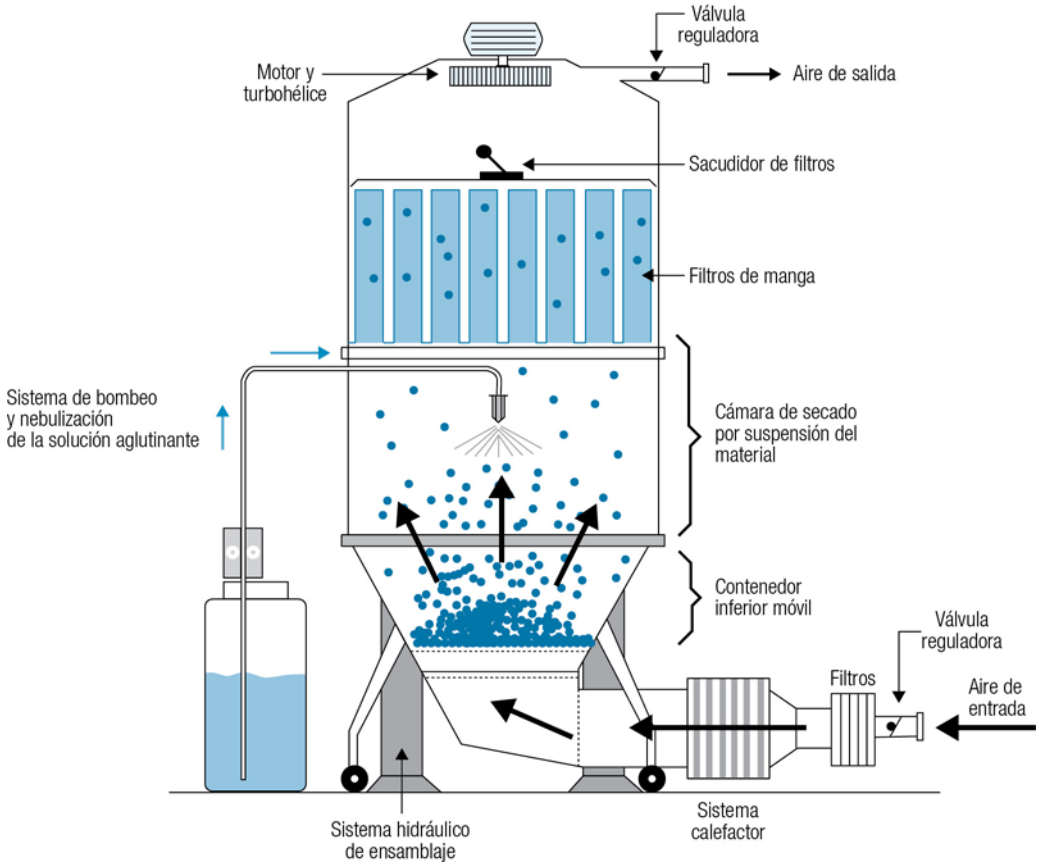


FIGURA 5.5 Equipo de lecho fluido configurado para granulación húmeda.

una cámara hermética que contiene un mezclador (generalmente hélices de tres aspas) y una cuchilla de alta velocidad *(chopper)* cerca de las paredes de la cámara. En una primera fase, la paleta de baja velocidad mezcla los componentes sólidos. La segunda fase incluye la incorporación de los líquidos de granulación y mezclado y amasado con la paleta. En la tercera fase se conecta la cuchilla de alta cizalla que se encarga de romper aglomerados y conferir a la masa una fuerza suficiente para que se vayan formado los gránulos. Superada esta fase, y con los gránulos ya formados, el proceso termina con el secado de este, combinando sistemas de calentamiento (camisas calefactoras, microondas, etc.) y de vacío. Ejemplos de este tipo de sistemas son los mezcladores-granuladores planetarios de alta cizalla (fig. 5.6) como las Glatt®, Collette-Gral®, etc. Otro diseño basado en esta misma combinación de sistemas de agitación lenta y

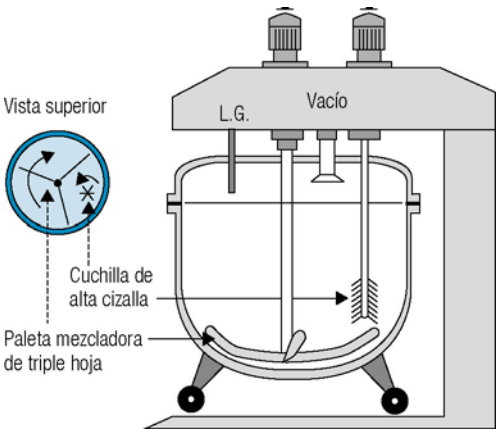


FIGURA 5.6 Granulador de alta cizalla. Vista superior que ilustra el movimiento de las aspas mezcladoras y la hélice de alta cizalla.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

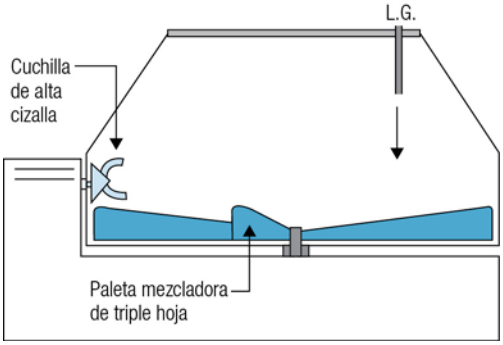


FIGURA 5.7 Granulador de alta velocidad tipo Diosna® o Fielder®.

de agitación rápida es el de Diosna® o Fielder® (fig. 5.7) en el que se trabaja, generalmente, con lotes más pequeños, pero la velocidad de producción de granulados es muy elevada. Los equipos Lödige®, mostrados en esquema en la figura 5.8, combinan también unas cazoletas agitadoras en sentido radial y una hélice de alta cizalla.

GRANULACIÓN POR VÍA SECA

Ya comentamos anteriormente que la mayor parte de los granulados se elaboran mediante vía húmeda, debido principalmente a la gran calidad de los gránulos obtenidos. En ocasiones, se recurre a la granulación por vía seca, que implica un proceso de compactación y posterior rotura. Es un proceso particularmente útil cuando trabajamos con formulaciones muy lábiles a agentes externos y, particularmente, a la humedad; también es un proceso al que se recurre cuando se desea evitar la presencia de agua por incompatibilidades tecnológicas, como

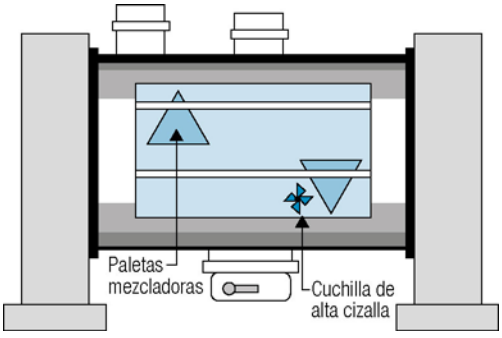


FIGURA 5.8 Granulador de alta velocidad tipo Lödige®.

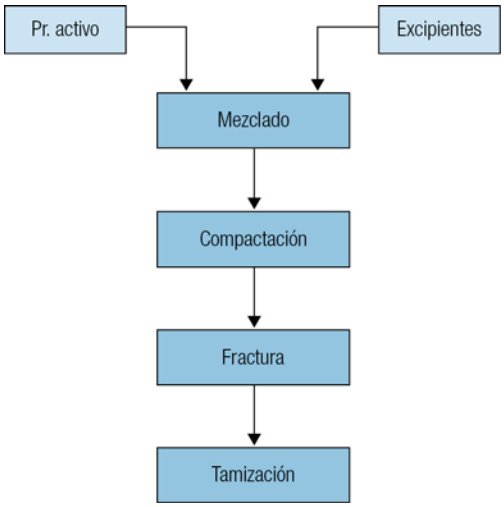


FIGURA 5.9 Esquema de un proceso de granulación por vía seca.

es el caso de la elaboración de granulados efervescentes. El gránulo así obtenido presenta peores características en cuanto a plasticidad, porosidad, homogeneidad, etc., pero como ventaja importante cabe destacar la mayor simplicidad del proceso en comparación con la vía húmeda. En la figura 5.9 se muestra el esquema de los principales pasos implicados en una granulación por vía seca. Como podemos observar, el primer paso consiste en un mezclado de componentes. La mezcla pulverulenta sufre un proceso de compactación para lo que puede usarse una máquina de comprimir, dotada de punzones de gran superficie, con el fin de obtener comprimidos muy grandes pero de muy poco espesor para que posteriormente sean fácilmente fracturables. Otra posibilidad es utilizar un compactador de rodillos, como el que se muestra en la figura 5.10. El último paso de la granulación

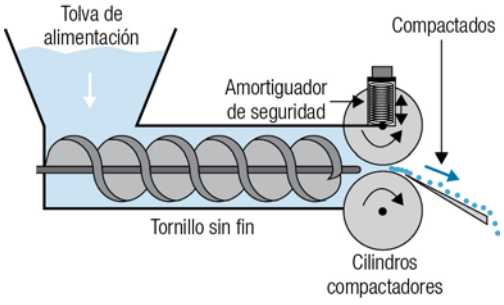


FIGURA 5.10 Compactador de rodillos horizontal tipo Alexanderwerk®.

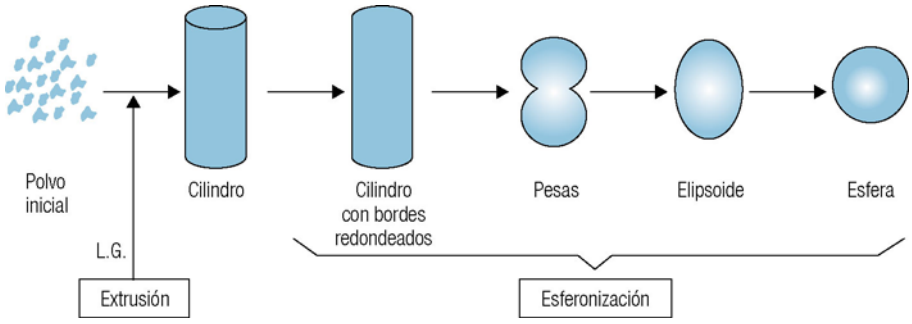


FIGURA 5.11 Esquema de un proceso de elaboración de esferonizados.

vía húmeda, como se puede observar en el esquema de la figura 5.9, consiste en la pulverización de los compactados y posterior tamización para homogeneizar el tamaño del compacto seco. El polvo resultante de la tamización puede recompactarse y tamizarse para obtener un tamaño de partícula homogéneo en el lote.

MINIGRÁNULOS *(PELLETS)*: PELLETIZACIÓN Y ESFERONIZACIÓN

Podemos definir los «minigráulos» o *pellets* como gránulos de tamaño comprendido entre 0,5 y 1,5 mm, de forma esférica, que pueden estar o no recubiertos. Las presentaciones más habituales de estos *pellets* son en forma de sobres monodosis, cápsulas gelatinosas rígidas, o incluso pueden usarse para la posterior obtención de comprimidos.

Debido a la forma esférica de las partículas, estos *pellets* poseen unas excelentes propiedades de fluidez. De hecho, existen algunos excipientes de formas sólidas que se comercializan esferonizados con este fin. Otra ventaja de los esferonizados la constituye la facilidad para modular la liberación del principio activo de estos, no sólo modificando su composición sino mediante procesos de recubrimiento con diferentes polímeros para cesión controlada. Así podemos mezclar *pellets* de liberación rápida con otros recubiertos de cesión sostenida para tener un efecto inmediato tras la administración y, posteriormente, un efecto prolongado. La apariencia atractiva de estos *pellets* es otra de sus ventajas. Podemos incluso dosificarlos en cápsulas transparentes y recubrirlos con cubiertas de distintos colores (según su velocidad de cesión, por ejemplo) y obtener presentaciones de gran vistosidad para el paciente.

De entre los inconvenientes destaca el propio proceso de fabricación en sí, que es largo y caro, debido al equipamiento necesario y a las numerosas etapas del proceso, que hacen que la preformulación sea también dificultosa. En la figura 5.11 se muestra el esquema general de la elaboración de *pellets*. Como podemos observar, el primer paso consiste en la mezcla de los componentes sólidos y su humectación con una fase líquida. Hasta aquí el proceso sería exactamente igual que en una granulación húmeda, con la diferencia de que aquí se añade más solución aglutinante para obtener así una masa mucho más húmeda que en la granulación convencional. El objetivo de esto es obtener agregados de forma cilíndrica después de hacer pasar la masa anterior por un orificio. Esto no es sino un proceso de «extrusión», y podemos llevarlo a cabo con un simple tamiz. A nivel industrial se trabaja con extrusores, siendo el que se muestra en la figura 5.12 uno de los modelos más usados.

Una vez obtenidos estos agregados cilíndricos, pasaremos a un proceso de «esferonización».

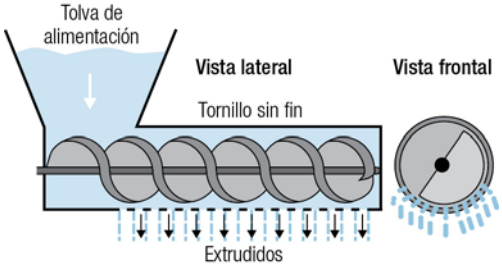


FIGURA 5.12 Extrusor radial alimentado con tornillo sin fin.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

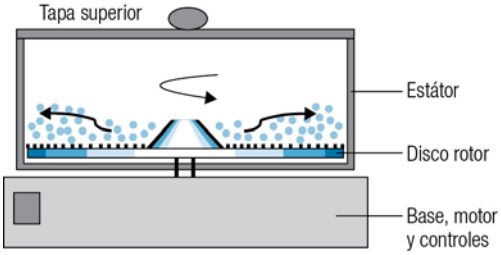


FIGURA 5.13 Esferonizador a escala piloto.

Para ello se ponen en contacto dichos agregados de consistencia muy blanda debido a su alto contenido en humedad, con placas que giran a gran velocidad confiriéndoles un movimiento giratorio que hace que se vayan redondeando cada vez más hasta obtener agregados esféricos que se secan en el mismo paso. Esto se consigue en un esferonizador. En la figura 5.13 se muestra el esquema general de un equipo de estas características para la elaboración de esferonizados a escala piloto. La placa giratoria inferior puede tener distintos tipos de resaltes o relieves en función de las características del producto,

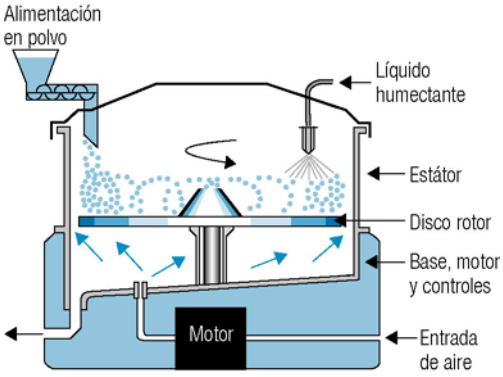


FIGURA 5.14 Granulador-esferonizador industrial de Freund.

por lo que son placas intercambiables. Existen también esferonizadores a escala industrial, como el diseño de Freund, que se muestra en la figura 5.14, en el que se alimenta la mezcla pulverulenta sólida por la parte superior y se mantiene en un lecho de aire. La humectación y esferonización posterior se realiza en el mismo equipo.

CAPÍTULO 6

Microencapsulación

Carla M. Lopes y Pedro Miguel Barata de Silva Coelho

CONCEPTOS GENERALES Y OBJETIVOS

La microencapsulación es un proceso en el que están inmersos una gran variedad de compuestos bioactivos (p ej., productos farmacéuticos, vitaminas, ADN, péptidos, saborizantes, colorantes, aceites esenciales, nutrientes, pesticidas) en una matriz o un sistema de membranas. La sustancia encapsulada es generalmente un líquido, pero también puede presentarse en forma sólida. El producto obtenido mediante este proceso se define como micropartícula. De acuerdo a su tamaño, las partículas se clasifican como nanopartículas (por debajo de 1 μm), y micropartículas (de 1 μm a 1.000 μm). Las partículas con un tamaño superior a 1.000 μm se denominan macropartículas.

La microencapsulación no es un fenómeno reciente, ya que el primer producto comercializado por la empresa norteamericana National Cash Register, que contenía material encapsulado, data de 1954. Dicho producto era el papel de copia sin carbono, este contenía una fina capa de microcápsulas de tinta compuesta por una solución del 2 al 6% de un pigmento adecuado. Las partículas eran de un diámetro de 1 a 10 μm y fueron preparadas por el método de coacervación. La presión del lápiz sobre la superficie del papel permitía la ruptura de las microcápsulas, liberando el pigmento.

La aplicación de métodos de microencapsulación en el área de la tecnología farmacéutica se produce en la década de 1950, siendo pionera en este ámbito la Universidad de Wisconsin (Estados Unidos). En la actualidad, el mecanismo se utiliza en aproximadamente el 65% de los sistemas de liberación modificada de fármacos.

Independientemente del método de microencapsulación aplicado, el producto final de este proceso es una suspensión de micropartículas que presentan diferentes tamaños. Después de la separación de la preparación líquida de las micropartículas y el secado, el material puede ser presentado en forma de polvo suelto. Teniendo en cuenta este hecho, las micropartículas pueden constituir por sí solas una forma farmacéutica, que puede ser administrada en forma de suspensión o acondicionada en otra forma farmacéutica, como las cápsulas de gelatina rígida o en comprimidos.

Micropartículas

Las micropartículas son pequeñas partículas que se definen como sistemas sólidos elaborados a base de polímeros, u otros materiales, de naturaleza biodegradable o no, que se utilizan para vehicular distintos tipos de compuestos bioactivos. Con respecto a su morfología y estructura interna, las micropartículas se dividen en dos tipos más específicos: las microesferas y microcápsulas, como se muestra en la figura 6.1.

Las denominadas «microesferas» son sistemas que tienen una estructura de tipo matricial. En este tipo de sistema las sustancias a encapsular pueden ser adsorbidas en la superficie de la partícula o encapsuladas en su interior, ya sean sistemas dispersos homogéneos o heterogéneos. Las microesferas pueden ser sistemas dispersos homogéneos o heterogéneos en función de la sustancia encapsulada y de su estado molecular

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

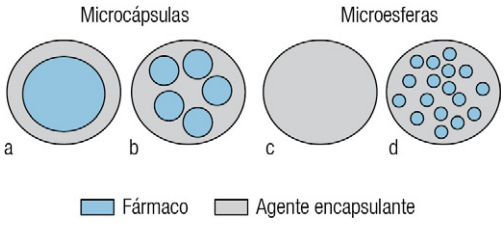


FIGURA 6.1 Estructura de dos tipos diferentes micropartículas: *a)* microcápsula mononuclear; *b)* microcápsula polinuclear; *c)* microesfera homogénea; *d)* microesfera heterogénea. *Adaptada de Aftabrouchad y Doelker, 1992.*

(disuelto) o en forma de partículas (en suspensión) (fig. 6.1).

Las «microcápsulas» son sistemas reservorio que poseen una estructura morfológica relativamente simple, constituidas por dos elementos claramente diferenciados: el núcleo interno, que contiene el compuesto bioactivo, y una membrana de revestimiento, por lo general de naturaleza polimérica. A su vez, las microcápsulas pueden ser constituidas por una partícula simple (microcápsulas mononucleares) o ser un *cluster* de partículas en el interior de la partícula revestida (microcápsulas polinucleares) (fig. 6.1).

La definición de las micropartículas se puede ampliar para incluir a las nanopartículas, en términos generales se trata de micropartículas con dimensiones diferentes (inferior a 1 μm), caracterizadas por un sistema coloidal.

NÚCLEO INTERNO

El núcleo interno de las micropartículas (líquido, sólido o, más raramente, en estado gaseoso) contiene el material a encapsular (p. ej., el fármaco). El núcleo se encuentra limitado por una membrana, generalmente de naturaleza polimérica, de espesor variable. Esta membrana actúa como un film protector, aislando el material a encapsular y evitando de esta forma la exposición de este a las condiciones adversas del medio. Cuando existe un determinado estímulo, la membrana de las micropartículas se altera de micropartículas liberando el fármaco en el lugar y en el momento adecuado.

El núcleo sólido puede estar constituido por una mezcla de diversos agentes, incluyendo fármacos, estabilizantes, diluyentes y agentes moduladores de la liberación. La posibilidad de variar la composición del núcleo interno da un uso flexible a estas microestructuras, permitiendo un diseño y desarrollo de micropartículas exacto y con las propiedades deseadas.

AGENTE ENCAPSULANTE

Existe un gran número de agentes encapsulantes, sean de origen natural o sintético, se han utilizado con éxito en el proceso de microencapsulación. Estos agentes generalmente incluyen materiales poliméricos (hidrófilo o hidrófobo) o una combinación de ambos.

En la tabla 6.1 se presentan algunos de los materiales utilizados como agentes encapsulantes en el proceso de microencapsulación y los mecanismos de liberación más probables.

Uno de los principales factores que afectan a la estabilidad del material encapsulado es la naturaleza del agente encapsulante. Este se selecciona de acuerdo a las propiedades fisicoquímicas del material encapsulado (p. ej., porosidad, solubilidad), el tipo de aplicación del producto (p. ej., fármaco, aditivos alimentarios, fragancias, plaguicidas) y el método utilizado para la microencapsulación.

El agente encapsulante ideal debe presentar varias características: *a)* baja viscosidad en concentraciones elevadas y de fácil manipulación durante el proceso de microencapsulación; *b)* baja higroscopicidad, con el fin de facilitar la manipulación y evitar la aglomeración; *c)* no ser reactivo con el material de encapsulación; *d)* ser insoluble en el núcleo interno, permitiendo que el material permanezca encapsulado en la estructura de las micropartículas y libere completamente el solvente y otros materiales utilizados durante la microencapsulación; *e)* proporcionar la máxima protección al fármaco en condiciones adversas (p. ej., luz, oxígeno, compuestos reactivos); *f)* solubilidad adecuada en los solventes utilizados; *g)* mecanismo de liberación adecuado para el fármaco en consonancia con el establecido; *h)* no presentar sabor desagradable si está destinado a la administración oral, e *i)* ser económico.

Además de estas cualidades, el agente encapsulante debe ser biocompatible, biodegradable, no tóxico y no causar reacciones de hipersensibilidad. En la práctica, muchas veces se utilizan mezclas de dos o más agentes encapsulantes, porque el mismo compuesto no reúne todas las características de un agente ideal.

El agente encapsulante debe ser capaz de formar una película compatible con el material a encapsular, permitiendo obtener recubrimientos

TABLA 6.1 Algunos de los agentes de encapsulación*

Mecanismo probable de liberación	Agente encapsulante
	Agentes hidrosolubles
Mecánico	Quitosano
Mecánico, disolución	Alginato, carragenina, celulosa modificada, gelatina, amido, alcohol polivinílico
Mecánico, térmico	Goma xantana, goma arábica
Mecánico, térmico, disolución	Polietilenoglicol, óxido de polietileno
	Agentes insolubles en agua
Mecánico	Etilcelulosa
Mecánico, térmico	Polímero de etileno vinilacetato, resinas de hidrocarburos, parafina, ceras naturales, mono, di y triacilgliceroles, polietileno
Mecánico, químico	Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
Mecánico, térmico, químico	Alcoholes grasos, ácidos grasos
Mecánico, disolución, químico	Polianídridos, ácido poliglicólico, ácido poli(láctico-co-glicólico), ésteres de polimetacrilato, poliortoésteres

*Se incluye el mecanismo de liberación probablemente más utilizado en el proceso de microencapsulación.

con propiedades adecuadas (p. ej., fuerza, flexibilidad, impermeabilidad, ópticas, estabilidad).

MECANISMOS DE LIBERACIÓN

El proceso de microencapsulación permite que el núcleo interno que contiene el fármaco esté aislado del medio exterior hasta que se produzca la liberación. Los principales factores que afectan a la velocidad de liberación del material encapsulado son las interacciones entre el núcleo y el agente encapsulante. Además, existen otras variables que pueden influir en el perfil de liberación del fármaco, como la volatilidad del núcleo, la proporción entre el núcleo y el agente encapsulante, el tamaño de las partículas, y el grado de viscosidad del agente encapsulante.

Los mecanismos de liberación de material encapsulado varía según el tipo y la geometría de las partículas, así como la naturaleza del agente encapsulante. Los procesos que utilizan agentes encapsulantes hidrófilos suelen tener una liberación más rápida. Por otro lado, el uso de agentes que son insolubles en agua (p. ej., grasas, ceras) como agentes encapsulantes tienden a retardar la liberación del núcleo interno.

Existen varias propuestas de liberación del fármaco de las micropartículas:

- La liberación controlada por difusión.
- Liberación activada por el disolvente.
- Estímulos mecánicos.
- La liberación controlada por el pH.
- Liberación activada por cambios de temperatura.
- Permeabilidad selectiva.

Un aspecto importante a tener en cuenta en la liberación del fármaco del núcleo es el grosor de la membrana de revestimiento de la microcápsula, pudiendo esta ser modificada.

MÉTODOS DE MICROENCAPSULACIÓN

Una de las limitaciones de los métodos de microencapsulación son los costes de producción elevados y la falta de agentes encapsulantes que puedan ser utilizados.

El proceso de microencapsulación utilizado depende de varios factores y, aunque hay varios métodos, el principio básico es similar en todos ellos, y se basa en la deposición, por etapas, del agente encapsulante sobre el material a encapsular. Inicialmente, el agente encapsulante se encuentra en estado líquido, después de haber sido disuelto. Por otro lado, el material a encapsular se presenta en forma de pequeñas partículas (en el caso de ser sólido) o gotas (en el caso de ser líquido) en un medio apropiado. En una etapa posterior, y pudiéndose aplicar diferentes

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

técnicas, se deposita el agente encapsulante (recubrimiento) en el material a encapsular (núcleo). Por último, se solidifica el material de recubrimiento.

La selección del método de encapsulación más adecuado depende del tipo de aplicación para el que se diseña (es decir, tipo de micropartículas), el tamaño deseado, el mecanismo de liberación más adecuado para la acción del fármaco, las características fisicoquímicas (especialmente la solubilidad) y el material a encapsular, las condiciones exigidas y los costes necesarios para el proceso. De acuerdo con el método y el tipo de agente encapsulante utilizado, el tamaño de las micropartículas producidas puede variar de nanómetros a varios micrómetros y la forma también es muy variable.

El método de microencapsulación ideal debe ser simple, reproducible, rápido, fácil de aplicar a escala industrial, debiendo ser poco dependiente de las características de solubilidad del fármaco y el agente encapsulante.

La principal diferencia entre los métodos de microencapsulación se basa en «atrapamiento» del agente encapsulante y el material a encapsular. En general, los métodos pueden ser agrupados de acuerdo a la naturaleza de la combinación de estos dos agentes en tres grupos: químicos, físicos o fisicoquímicos. En esta sección no se expondrán de una forma integral estos métodos, sino las técnicas más representativas de cada uno de los grupos (tabla 6.2).

Métodos físicos

PAN COATING

El proceso de *pan coating* es utilizado frecuentemente en la industria farmacéutica, es uno de los métodos más antiguos para la preparación industrial de micropartículas.

Aplicando este método de encapsulación, partículas sólidas relativamente grandes (>600 μm) se pueden recubrir eficazmente. El método de *pan coating* es extensamente utilizado en la preparación de gránulos de liberación controlada.

En la práctica, las partículas sólidas del material a encapsular sufren una rotación y, sobre ellas, se vierte o atomiza el agente encapsulante disuelto o fundido. Para eliminar el disolvente de la solución de agente encapsulante, una corriente de aire caliente pasa a través del material encapsulado a medida que el agente encapsulante es lanzado a la turbina. En algunos casos

TABLA 6.2 Diferentes métodos de microencapsulación

Métodos	Tipo de micropartícula	Naturaleza del material encapsulado	Tamaño de partícula aproximado (μm)
Físicos			
Spray drying	Microesfera/microcápsula	Sólido/líquido	5-150
Spray coageling	Microesfera/microcápsula	Sólido/líquido	2-200
Pan coating	Microcápsulas	Sólido	600-5.000*
Lecho fluido	Microcápsulas	Sólido	>100
Extrusión centrífuga con múltiples orificios	Microcápsulas	Sólido/líquido	1-5.000*
Químicos			
Inclusión molecular	Microcápsula	Líquido	5-50
Polimerización interfacial	Microcápsulas/nanocápsulas	Sólido/líquido	1-500
Polimerización *in situ*	Microesferas/nanopartículas	Sólido/líquido	1-500
Fisicoquímicos			
Coacervación	Microcápsulas/nanocápsula	Sólido/líquido	1-5.000*
Emulsificación seguida de evaporación del solvente	Microesferas/microcápsulas	Sólido/líquido	5-5.000*

*5.000 μm no es límite. El método de microencapsulación se aplica también a macroencapsulación.
Source: *Adapatada de Silva et al, 2003; Madene et al, 2006; Venkatesan et al, 2009; Jyothi et al, 2010.*

se puede proceder a la eliminación final de residuos de disolventes del producto final mediante el secado en una estufa.

LECHO FLUIDO

En la microencapsulación por lecho fluido, las partículas sólidas del material a encapsular (núcleo interno) están suspendidas en una corriente de aire caliente que se eleva, de alta velocidad, formando un lecho fluidizado. Dentro de la cámara de recubrimiento, las partículas son recubiertas por una nebulización de una solución de agente encapsulante o de una masa fundida, controlando las condiciones de temperatura y humedad. La evaporación rápida ayuda al revestimiento de las partículas.

El diseño de la cámara de revestimiento y las condiciones de la operación permiten la recirculación de las partículas en el lecho fluido. Cuando las partículas tocan la parte superior de la columna ascendente, son liberadas de nuevo en el lecho fluido, donde se recubren y secan. El agente encapsulante se adhiere a las partículas por el efecto de la evaporación del disolvente o por adherencia a la partícula encapsulada. La uniformidad del recubrimiento se asegura haciendo pasar a las partículas varias veces por este proceso con una orientación aleatoria. La turbulencia de la columna de aire tiene que ser la suficiente como para mantener en suspensión las partículas recubiertas, permitiendo su rotación. Este proceso continúa hasta que el espesor del recubrimiento es el deseado. La cantidad de partículas recubiertas depende de la longitud de la cámara y la permanencia del material en la cámara de recubrimiento.

La técnica de encapsulación por lecho fluido es una de las pocas tecnologías que permite que las partículas se recubran con cualquier tipo de agente encapsulante, lo que hace posible obtener una amplia gama de formas de liberación controlada.

Una de las limitaciones de esta técnica es que, por lo general, requiere el uso de una importante cantidad de fármaco. Sin embargo, permite obtener un recubrimiento de grosor más uniforme que el recubrimiento clásico. El material a encapsular puede ser sometido al lecho fluido siempre y cuando sus partículas presenten un tamaño en un orden de micro o submicrómetros. Para mejorar la eficacia de la encapsulación y prevenir la formación de *clusters* se oponen flujos de partículas y agentes encapsulantes.

SPRAY DRYING Y *SPRAY CONGEALING*

Estos dos métodos han sido utilizados frecuentemente para la producción de micropartículas. Las similitudes entre estos dos procesos permiten que se traten conjuntamente.

En el método de *spray drying*, el material a encapsular generalmente es liposoluble, y está disuelto o disperso en una solución acuosa del agente encapsulante. Posteriormente este sistema es homogeneizado y vaporizado en una corriente de aire caliente, causando la evaporación del solvente y produciendo la rápida solidificación de las gotículas. Después de este paso, las micropartículas secas, con forma variable, se recuperan en la cámara del *spray drying*. Este método también puede ser usado para secar pequeños materiales microencapsulados producidos por métodos químicos.

Se trata de un método simple, rápido y de bajo coste que permite obtener la forma final sin necesidad de efectuar lavados para separar las micropartículas y para eliminar residuos. El uso de calor es un inconveniente, ya que puede afectar a las propiedades de compuestos termosensibles, del medicamento y del agente encapsulante. Sin embargo, la relación entre la elevada área de superficie específica/volumen de las partículas promueve la rápida evaporación del disolvente. En estas circunstancias, el tiempo de exposición al calor de las partículas se reduce (por lo general en cuestión de segundos), y la temperatura del núcleo no supera los 100 °C, lo que reduce la probabilidad de alteraciones no deseadas en los compuestos termosensibles.

El método de *spray drying* se puede aplicar tanto a fármacos hidrosolubles como a los liposolubles. Independientemente de los parámetros del proceso, este método permite una eficacia de encapsulación elevada, que normalmente oscila entre el 70 y el 85%. En los equipos de *spray drying* modernos, la viscosidad de la solución de nebulización puede ser tan alta como 300 mPa.

En el proceso de microencapsulación por *spray drying* se pueden utilizar diferentes agentes encapsulantes, tales como poliésteres biodegradables, polianhídridos, derivados de la celulosa, polímeros acrílicos, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, albúmina, ceras, quitosano y siloxanos.

En general, las variables y las condiciones del método de microencapsulación por *spray congealing* son bastante similares a los descritos por el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

método de *spray drying*. En el método *spray congealing*, el fármaco se dispersa en el agente encapsulante fundido y no disuelto. Posteriormente, esta dispersión se nebuliza en caliente, pero en este caso es una corriente de aire frío lo que provoca la solidificación del vehículo y la formación de las micropartículas. Este método tiene la ventaja de no utilizar agua ni disolventes orgánicos. Tal como la técnica descrita anteriormente, este proceso de producción de micropartículas es rápido y se da en un solo paso.

La principal diferencia entre los dos métodos descritos es la forma en la que el recubrimiento se solidifica. En el caso específico del *spray drying*, la solidificación de la capa se lleva a cabo por una rápida evaporación del disolvente, mientras que en el *spray congealing* la solidificación de la capa se produce por el congelamiento térmico del agente encapsulante fundido.

Como ejemplos de agentes encapsulantes que son utilizados en el método de *spray congealing* se pueden mencionar los ésteres y alcoholes grasos, ceras, polímeros sólidos a temperatura ambiente que funden a una temperatura razonable. Compuestos termosensibles y no solubles en solventes convencionales pueden ser encapsulados por esta técnica.

EXTRUSIÓN CENTRÍFUGA CON MÚLTIPLES ORIFICIOS

La microencapsulación por extrusión es un método particularmente útil para los compuestos termolábiles (p. ej., saborizantes, vitamina C).

Este método consiste en la dispersión del material a encapsular en la masa fundida del agente encapsulante. La dispersión es forzada a pasar través de extrusor rotativo con una matriz de múltiples orificios, en dirección a un baño frío de líquido deshidratante (p. ej., isopropanol). Durante este trayecto, el movimiento del aire rompe el material del núcleo en pequeñas gotículas esféricas, siendo la pared de cada una de ellas recubierta de una forma continua por el agente encapsulante. La solidificación del agente encapsulante puede darse por enfriamiento o por contacto con el material deshidratante líquido, dependiendo de las propiedades del agente encapsulante. En esta etapa, cualquier compuesto oleoso se elimina de la superficie. Los filamentos de material extrusado se rompen en fragmentos menores, separados y secados usando un agente antiaglomerante (p. ej., tripolifosfato de calcio).

Las variables que influyen en el proceso de microencapsulación por este método son: velocidad de rotación de la matriz, velocidad del flujo del núcleo y del agente encapsulante, concentración, viscosidad y tensión superficial del material a encapsular. Los hidrocoloides aniónicos, alginatos, especialmente, se pueden utilizar para la encapsulación por extrusión, gracias a su capacidad de formar geles en contacto con soluciones salinas.

Métodos químicos

POLIMERIZACIÓN

La polimerización *in situ* se trata de un método relativamente nuevo dentro de las técnicas de microencapsulación. En esta técnica, la cápsula de las partículas se forma debido a la polimerización de monómeros en un reactor de polimerización.

La polimerización *in situ* de los sistemas en emulsión es muy rápida, fácilmente traducible a escala industrial. En este método de microencapsulación no se adicionan agentes reactivos al material a encapsular.

Las partículas obtenidas son muy pequeñas, pero, por lo general, tienen asociada una alta concentración de monómero.

El fármaco puede estar presente durante la reacción de polimerización *in situ* para quedar atrapado en la red de polímero, puede unirse covalentemente al polímero o puede ser adicionado después de la polimerización, para ser adsorbido en la superficie del polímero.

Este método es aplicado para desarrollar nanoesferas de poliacrilamida polialquilcianoacrilato y polimetilmetacrilato, así como para la producción de microesferas de polímeros acrílicos termosensibles.

En la polimerización *in situ* en el sistema de suspensión, un monómero líquido insoluble en agua y el fármaco se dispersan en la fase acuosa, que puede contener un iniciador y agentes estabilizadores. El polímero se forma por reacción entre los grupos funcionales del monómero, pudiendo, no obstante, producirse la agregación. Otro de los inconvenientes asociados a este método es la dificultad de eliminar los agentes estabilizadores y aditivos utilizados para evitar la coalescencia del producto final.

La aplicación de esta técnica de polimerización presenta algunas limitaciones derivadas de la toxicidad asociada con los monómeros, la alta

permeabilidad del recubrimiento y la fragilidad de las membranas obtenidas. A pesar de estos inconvenientes, el uso de diferentes monómeros permite controlar el tamaño y el grosor del recubrimiento de las partículas.

Un recubrimiento de poliurea se forma cuando el isocianato reacciona con una amina. Una capa polinailon o poliamida se forma cuando el ácido clorhídrico reacciona con la amina. Cuando el isocianato reacciona con monómeros que contienen hidroxilo produce un recubrimiento de poliuretano. Aplicando este método se pueden obtener partículas polialquilcianoacrilato, de poli (Na, Ne-L-lisinoedilftereftalamida), de poliamidas, de poliuretanos y de polifenilésteres.

La técnica por *spray-polycondensation* se produce por la condensación de un monómero reactivo hidrosoluble y la formación del producto en una única etapa. La polimerización se produce por la nebulización de una solución o dispersión del material del núcleo con monómeros y catalizadores.

INCLUSIÓN EN COMPLEJOS

El método de inclusión en complejos, también conocido como microencapsulación molecular, utiliza las β-ciclodextrinas como agentes encapsulantes.

Estas ciclodextrinas (CD) tienen un núcleo hidrofóbico, mientras que la superficie exterior es de carácter hidrofílico. La molécula resultante se comporta como una cápsula molecular, capaz de actuar como una «molécula hospedera» para formar complejos de inclusión con una gran variedad de «moléculas huésped» que presentan baja polaridad.

El mecanismo principal de esta técnica es la liberación de moléculas de agua de la cavidad de las CD, que son desplazadas por más moléculas hidrofóbicas, lo que permite lograr un equilibrio dinámico. El complejo resultante es muy estable, y se puede recuperar con las técnicas apropiadas.

La formación de un complejo de inclusión depende de un ajuste geométrico entre la «molécula huésped», y la cavidad de la «molécula hospedera», y en la compatibilidad entre los dos en términos de la polaridad.

Esta técnica no requiere el uso de equipos especiales más costosos. Sin embargo, uno de los mayores inconvenientes asociados con este método de encapsulación es el alto coste de la CD.

Métodos fisicoquímicos

COACERVACIÓN Y SEPARACIÓN DE FASES

Probablemente se trate del método de microencapsulación más antiguo.

Este método de preparación de micropartículas consiste en la obtención, a partir de una solución que contiene macromoléculas dispersas, de un sistema coloidal que presenta dos fases líquidas inmiscibles. La fase más concentrada en el componente coloidal y la coacervada es la solución de equilibrio que compone la otra fase. La fase de coacervados se presenta como un estado de gotículas amorfas en un líquido. Finalmente estas gotículas se unen formando una capa continua que se deposita en el material a encapsular (núcleo).

En términos generales, el método de coacervación por la separación de fases se lleva a cabo en tres etapas:

1. Formación de tres fases químicamente inmiscibles.
2. Depósito del agente encapsulante.
3. Solidificación del agente encapsulante.

La recogida de las microcápsulas se puede realizar por centrifugación o filtración y posterior lavado del producto final con un disolvente apropiado y se seca mediante *spray drying*. Las partículas resultantes son de flujo libre.

La coacervación puede ser simple o compleja. La coacervación simple implica sólo una macromolécula como agente encapsulante (p. ej., gelatina). La coacervación compleja implica el uso de uno o más coloides hidrófilos de cargas opuestas (p. ej., gelatina y goma arábiga, o gelatina y polisacáridos).

La coacervación simple es inducida por una alteración en las condiciones que provocan la desolvatación del agente encapsulante: *a)* cambio en el pH o la temperatura de la solución de la macromolécula (p. ej., etilcelulosa en ciclohexano); *b)* la adición de un no solvente (p. ej., la adición de éter isopropilo en una solución de etilmetilcetona de acetato-butirato de celulosa); *c)* adición de una sal (p. ej., adición de sulfato de sodio a una solución acuosa de encapsulado de gelatina de la vitamina A) o *d)* adición de un polímero incompatible con la solución de macromolécula (p. ej., adición de polibutadieno con una solución de etilcelulosa en tolueno). Estas condiciones favorecen la interacción macromolécula-macromolécula

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en detrimento de las interacciones macromolécula-solvente.

La coacervación compleja se basa en desolvatación simultánea de polielectrólitos de carga opuesta, inducida por la creación de fuerzas electrostáticas entre las macromoléculas. Esta separación de fases depende del pH, fuerza iónica y la concentración de los poliiones.

El depósito de coacervados sobre las pequeñas partículas insolubles en el líquido produce cápsulas «embrionarias», que, después de una gelificación, originan microcápsulas.

El equipo utilizado en la microencapsulación por este método es relativamente simple, y consiste esencialmente en tanques recubiertos con agitadores de velocidad variable.

La producción de micropartículas coacervadas no es aplicable para la encapsulación de compuestos solubles en agua, ya que estas se disuelven en la solución polimérica, hecho que produce un núcleo débil y una liberación rápida del fármaco.

EMULSIFICACIÓN SEGUIDA DE EVAPORACIÓN DEL DISOLVENTE

Las micropartículas pueden ser elaboradas mediante la formación previa de una emulsión cuya fase interna, en forma de microgotas, se solidifica formando las micropartículas.

El nombre de emulsificación/evaporación del solvente se utiliza comúnmente para describir un conjunto de procedimientos de laboratorio en el que se produce la formación de una emulsión. En este sistema, la fase interna, donde se disuelve el agente encapsulante, es un disolvente orgánico que tiene una solubilidad limitada en la fase externa de la emulsión.

En este método, el fármaco se disuelve o dispersa en la fase interna (solución orgánica del agente encapsulante). A continuación, la fase interna se emulsiona en la fase externa, que contiene un agente estabilizante de la emulsión (agente tensioactivo) para evitar los fenómenos de agregación y coalescencia. Posteriormente se elimina el disolvente orgánico con agitación, favoreciendo la formación de glóbulos poliméricos compactos en los que se encapsula el fármaco. Las partículas formadas sufren posteriormente operaciones complementarias, como la separación, el lavado y el secado.

En los casos en que el material a encapsular está disuelto en una solución de agente encapsulante formando una microcápsula, después de la evaporación total del disolvente de la agente encapsulante, la temperatura del vehículo líquido se reduce a temperatura ambiente con agitación continua. En este punto, las microcápsulas se pueden utilizar como una suspensión para el recubrimiento de sustratos, o aisladas en forma de polvos.

El disolvente debe tener un punto de ebullición superior al del disolvente orgánico y debe ser inmiscible. El solvente y antisolvente más utilizados son diclometano y agua. Con esta técnica se pueden utilizar diferentes tipos de emulsiones O/A, A/O, A/O/A o O/A/O.

El tamaño de las micropartículas puede ser controlado ajustando algunas variables del proceso (p. ej., la viscosidad, la velocidad de agitación y el agente estabilizante de la emulsión). La homogeneización de la emulsión es un paso determinante para la obtención de micropartículas de tamaño submicrométrico. Los ultrasonidos y los microfluidizadores permiten preparar gotas con un tamaño inferior a 0,5 mm.

Debido a que este método utiliza disolventes orgánicos, un aspecto importante a considerar en la aplicación a escala industrial es la selección del disolvente orgánico adecuado, que tiene gran influencia en las propiedades de las micropartículas, y la técnica más eficaz para eliminarlo del producto terminado.

CARACTERIZACIÓN DE MICROPARTÍCULAS

Esta sección describe las características principales a considerar en la caracterización de las micropartículas desarrollados, así como las principales técnicas utilizadas para este propósito.

Análisis granulométrico

La difracción de láser es el método más eficaz para determinar la distribución de tamaños de partículas en una amplia gama de tamaños, desde unos pocos nanómetros a unos pocos milímetros. Otra técnica que puede utilizarse para determinar el tamaño de las partículas en la región submicrométrica es la *dynamic light scattering*.

La separación de las micropartículas en fracciones de diferentes tamaños se puede hacer mecánicamente, mediante un dispositivo automático para tamizado en seco.

Análisis morfológico

La morfología de la superficie de las micropartículas puede ser analizada por microscopía electrónica de barrido y microscopía electrónica de transmisión. Estas técnicas permiten obtener información morfológica y topográfica.

Otra técnica para estudiar la morfología de las micropartículas es la microscopía de fuerza atómica. Esta técnica proporciona imágenes reales en tres dimensiones, con una resolución espacial que se acerca a las dimensiones atómicas. Por lo tanto, esta técnica permite observar *in situ* los procesos que se producen en la interfaz. También se pueden ver las secciones de corte, efectuar mediciones de rugosidades y realizar un análisis en profundidad, entre otras posibilidades.

Análisis químico

Este tipo de análisis proporciona información de la composición de la capa y el núcleo de las micropartículas, pudiendo ser realizado mediante la técnica de espectroscopia infrarroja de Fourier con la reflexión total atenuada y la espectroscopia Raman. Estas dos técnicas son sensibles y pueden ser utilizadas para la detección de diferentes especies, tales como micelas coloidales y compuestos bioactivos no encapsulados.

Análisis térmico y termodinámico

El análisis termogravimétrico determina esencialmente la estabilidad térmica de las micropartículas. Esta técnica consiste en la medición continua de pérdida de masa cuando el producto se somete a un programa de temperatura controlada. Cualquier cambio en la masa se refleja en un cambio en la composición de las micropartículas, por lo que es específico de un polímero en particular. Aunque es una técnica ampliamente utilizada tiene limitaciones para determinar la composición y determinar una muestra de naturaleza desconocida.

La técnica de calorimetría diferencial de barrido mide la pérdida o ganancia de calor como resultado de cambios físicos o químicos en una muestra en función de la temperatura. Este análisis permite caracterizar la situación y el grado de cristalinidad de las micropartículas y la información sobre el comportamiento de fusión y la cristalización del material.

La técnica de análisis dinámico termomecánico proporciona información sobre el comportamiento viscoelástico (es decir, el comportamiento de los materiales plásticos ante la presión mecánica) del sistema. Este análisis se utiliza para determinar la temperatura de transición vítrea de polímeros. El polímero se somete a una temperatura y una tensión dada y se analiza su comportamiento.

Análisis de las propiedades adhesivas

Para caracterizar las propiedades adhesivas de las micropartículas se utiliza la determinación del potencial. Este parámetro proporciona información sobre la carga superficial de las micropartículas, que a su vez está relacionado con la estabilidad física de estos sistemas (p. ej., evalúa las posibles agregaciones). El potencial zeta electrocinético puede determinar la velocidad del movimiento de las partículas sólidas con carga de superficie, en una fase líquida, bajo la influencia de un campo eléctrico.

Evaluación de la eficacia de la encapsulación y el análisis de capacidad de carga

La eficacia de encapsulación (EE) de las micropartículas se puede determinar por la relación entre la cantidad de fármaco encapsulado en micropartículas y la cantidad total de fármaco que se usa en la formulación. Este parámetro se calcula utilizando la siguiente ecuación:

$$EE(\%) = \frac{(\text{cantidad de fármaco encapsulado})}{(\text{cantidad teórica de fármaco})} \times 100 \quad (6.1)$$

La muestra es sometida a una ultracentrifugación para separar las micropartículas (precipitado) del medio líquido. El siguiente paso conduce a la ruptura de microencapsulados de material. El contenido es analizado por un método validado para determinar la cantidad de fármaco presente.

La eficacia de encapsulación de micropartículas puede verse afectada por varios parámetros.

La capacidad de carga (%) se puede evaluar como la relación entre la cantidad calculada de fármaco encapsulado en las partículas y la cantidad total de la masa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Análisis de la liberación y la permeabilidad del fármaco

Durante los estudios de liberación se calcula el porcentaje del fármaco, utilizando un método validado de ensayo, que se libera de las microcápsulas en un medio de disolución en función del tiempo.

El mecanismo por el cual se libera el fármaco de las micropartículas puede ser evaluado por la cinética de liberación:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = Kt^n \qquad (6.2)$$

$$\frac{M_t}{M_\infty} \qquad (6.3)$$

Representa la fracción de fármaco liberado en el tiempo (t), *K* es una constante característica del sistema fármaco-polímero y *n* es un parámetro empírico que caracteriza el mecanismo de liberación. Si n = 0,5, la liberación del fármaco desde el sistema sigue una difusión de Fick, n = 1 si la liberación no es Fick y $0,5 < n < 1$ la liberación sigue un mecanismo de transporte anómalo.

Análisis de la degradación *in vitro*

El estudio de la degradación *in vitro* debe simular las condiciones ambientales, lo mejor posible, a las que las micropartículas están expuestas. Durante estos estudios, se evalúa la pérdida de contenido de fármaco, mediante la aplicación de un método analítico previamente validado de ensayo, en función del tiempo.

Análisis de la citotoxicidad

Una prueba muy sencilla para analizar este tipo de actividad es la prueba de MTT-bromuro de 3-(4,5-dimetiltiazol-2-il)-2,5-difeniltetrazólio. Se trata de un ensayo colorimétrico que mide la viabilidad, proliferación y actividad celular. El análisis es fácil, rápido, sensible y de bajo coste sin necesidad de utilizar sondas radiactivas.

CAPÍTULO 7

Compresión

Manuel Córdoba Díaz

MECANISMOS IMPLICADOS EN LA COMPRESIÓN DE PARTÍCULAS

La compresión de partículas podría definirse como una operación básica farmacéutica encaminada a la obtención de un compactado estable a partir de una serie de partículas individuales mediante la aplicación de una fuerza externa. La importancia de esta operación en Farmacia es muy elevada, ya que la compresión puede ir encaminada a diversos fines:

- Disminución del tamaño de las partículas mediante pulverización mecánica.
- Obtención de aglomerados en etapas intermedias de granulación por vía seca.
- Obtención de compactados para su dosificación en cápsulas, etc.
- Obtención de comprimidos.

Al aplicar una fuerza externa de compresión sobre un material pulverulento, seremos capaces de obtener un aglomerado estable o no en función de su «capacidad de compresión», es decir, de su capacidad de disminuir el volumen desplazando el aire interpuesto. A efectos teóricos podemos distinguir entre «compresión de partículas primarias», el caso más sencillo, o la compresión de aglomerados de partículas obtenidos mediante procesos como la granulación, en cuyo caso hablaríamos de «partículas secundarias».

Compresión de partículas primarias

En este primer caso, describimos los mecanismos implicados en la compresión de partículas no porosas que se comportan de forma individual. Es la situación que, desde un punto de vista teórico, podríamos encontrar en procesos como la compresión directa, es decir, la obtención de comprimidos sin mediación de una granulación previa.

Por motivos didácticos, y a modo de simplificación, podemos asumir que la interacción entre partículas primarias es despreciable. Al estudiar el comportamiento de partículas sólidas cuando se someten a una presión externa podemos encontrar diferentes situaciones que se ilustran en la figura 7.1:

1. *Materiales elásticos.* Sometidos a una fuerza externa, las partículas se deforman gradualmente de manera reversible, en función de su capacidad de deformación, que viene determinada por el módulo de Young, que se obtiene de la pendiente de la recta resultante de representar la deformación del material con respecto a la presión ejercida. De este modo, cuanto mayor sea el valor de módulo de Young, más deformable será el material. La deformación elástica se debe generalmente a movimientos internos de grupos de moléculas que conforman el material, como sucede, por ejemplo, en estructuras reticulares cristalinas. Así, el hecho de que algunos fármacos presenten fenómenos de polimorfismo hace que cada polimorfo pudiera presentar comportamientos radicalmente distintos frente a un proceso de compresión. Cuando la presión ejercida llega a un cierto límite, se produce la rotura de las partículas, con la consiguiente liberación de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

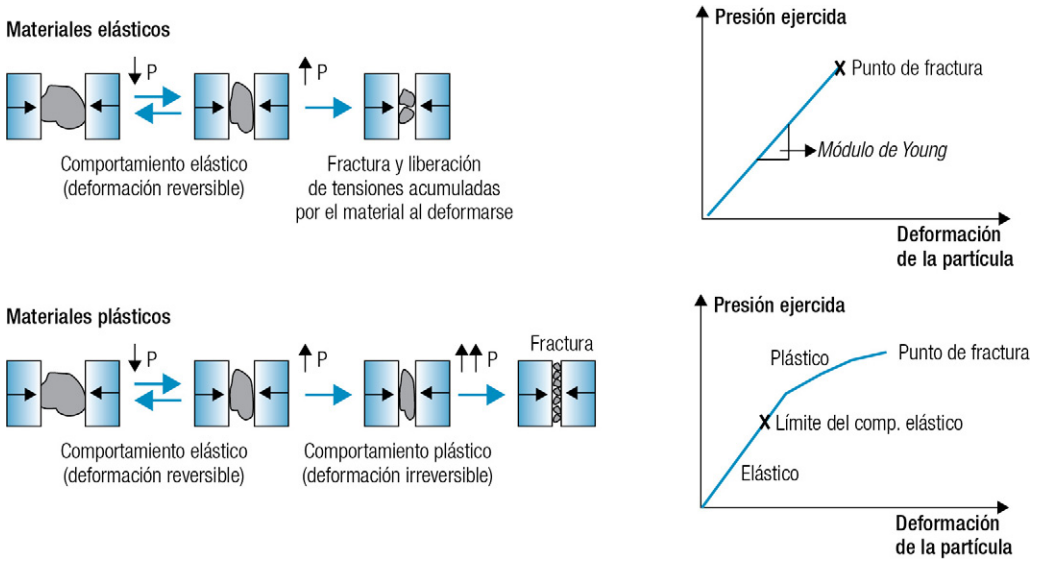


FIGURA 7.1 Ilustración del comportamiento de partículas elásticas y plásticas frente a una fuerza compresiva.

las tensiones internas acumuladas; es lo que se conoce como *punto de fractura* (fig. 7.1).

2. *Materiales plásticos.* Aquellos que, sometidos a una presión externa, se deforman de manera irreversible y al dejar de ejercer dicha presión, la deformación permanece, no recuperándose la forma inicial de las partículas. A diferencia del caso anterior, aquí lo que se produce es un deslizamiento de grupos de moléculas que conforman el material por planos de cizallamiento en el interior de las estructura de la partícula. En la práctica, el proceso es más complejo, tal y como se ilustra en la parte inferior de la figura 7.1. El perfil de deformación nos indica que existe una primera fase en la que el material, sometido a presiones bajas, se deforma de manera reversible, siguiendo un comportamiento elástico, hasta alcanzar una presión límite por encima de la cual se produce una liberación de las tensiones internas de las partículas que se traduce en una deformación irreversible de estas, siguiendo un comportamiento plástico. Esa presión límite se conoce como «presión media de deformación plástica», y se suele representar como P_Y, del inglés *yield pressure*. Sólo a partir de una cierta presión (límite de fractura) se produciría de manera apreciable la rotura de las partículas y su reordenamiento.

El sencillo esquema mostrado en la figura 7.1 explica el comportamiento de los materiales en los que el grado de deformación depende exclusivamente de la fuerza aplicada, sin tener en cuenta el «tiempo de aplicación de la fuerza». A menudo el comportamiento del material puede depender también de dicho tiempo; es lo que se conoce como «deformación viscoelástica». En este sentido, es frecuente encontrarnos con materiales en los que la velocidad de compresión influye de manera significativa sobre el comportamiento más o menos elástico o plástico de las partículas.

Compresión de partículas secundarias

Si hablamos del caso más complejo de todos, que es sin duda la obtención de comprimidos, es frecuente realizar una granulación previa, con lo que el proceso de compresión es más complejo, ya que se aplicaría una fuerza, aunque no sobre «partículas individuales primarias», sino sobre aglomerados de partículas. Podríamos hablar de «partículas secundarias porosas».

En este caso, intervienen un mayor número de procesos que en la compresión de partículas primarias, tal y como se ilustra en el esquema de la figura 7.2.

Como se observa en este esquema, lo primero que se produce cuando un conjunto de partículas secundarias son sometidas a una fuerza de compresión es una recolocación de los gránulos en el volumen disponible que cada vez va siendo menor. Paralelamente se irá produciendo una deformación permanente de los gránulos e incluso la rotura de algunos de ellos. Esto conlleva un aumento en la densidad del material y una disminución de su porosidad. A partir de ahí se producirá una deformación de las partículas primarias que contienen los gránulos, mediante procesos elásticos, plásticos o viscoelásticos, dependiendo de la naturaleza del material.

ESTUDIO FÍSICO DEL PROCESO DE COMPRESIÓN

A partir de los conceptos generales expuestos en el apartado anterior, podemos suponer que nos interesa que nuestro material tenga unas propiedades determinadas en función de la finalidad del proceso de compresión. Así, si lo que queremos es disminuir el tamaño de partícula mediante pulverización mecánica, nos interesa que el valor de módulo de Young sea bajo y que el material sea poco deformable, con lo que tendremos unas partículas quebradizas, en las que el componente elástico ejerce un papel preponderante y donde la presión de compresión que es necesaria ejercer para que las partículas se fracturen es baja. Este es el motivo por el que una de las operaciones previas que es necesario realizar en algunos procesos de pulverización mecánica es la desecación del material, para disminuir así su plasticidad y modificar su perfil presión-deformación.

Si por el contrario estamos abordando un proceso de compresión para obtener aglomerados con distinta finalidad o comprimidos, nos interesa que las partículas tengan una «capacidad de compresión» adecuada. Esto significa que deberíamos ser capaces de obtener comprimidos estables a partir de nuestro material mediante la aplicación de fuerzas de compresión bajas. Por ello, aquí buscamos que nuestras partículas posean un cierto grado de elasticidad, pero también es interesante que sean capaces de sufrir preponderantemente una deformación plástica

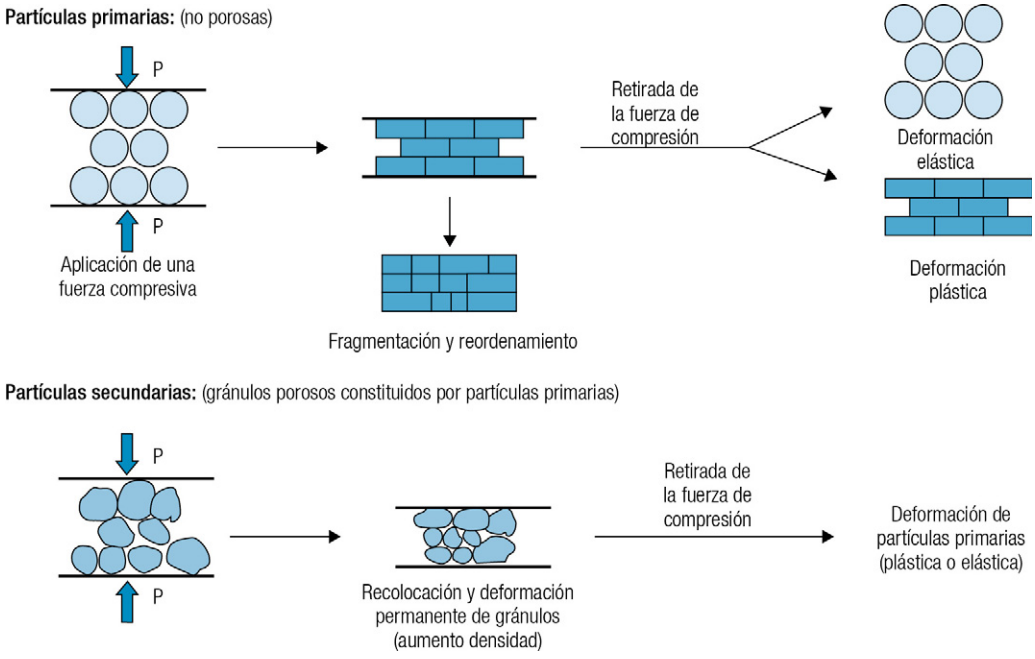


FIGURA 7.2 Etapas en la compresión de partículas secundarias porosas en comparación con el proceso a partir de partículas primarias.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para adaptarse a los huecos de la cámara de compresión y eliminar el aire interpuesto de manera irreversible. En ocasiones, es también interesante que el valor de módulo de Young y el punto de fractura no sean demasiado elevados, lo que propicia una recolocación de las partículas por deformación y un cierto grado de fractura de estas y reordenamiento de los fragmentos obtenidos para rellenar los huecos de manera más eficaz durante la compresión. En definitiva, el proceso de consolidación de las partículas vendrá determinado por las características de su superficie, lo que propiciará que estas interaccionen de manera adecuada o no para originar compactados estables mediante la formación de puentes de unión. De entre estas características de la superficie destacan: la composición química, la presencia de otros componentes en la superficie o la superficie disponible.

Estudios de transmisión de fuerzas de compresión

Centrándonos en la compresión de partículas primarias o secundarias con la finalidad de obtener comprimidos, el proceso se realiza en una «cámara de compresión» conformada por una «matriz», un «punzón inferior» (PI) y un «punzón superior» (PS). Los punzones son las piezas móviles que transmiten la presión sobre el material que se encuentra llenando la cámara de compresión. Para estudiar la capacidad de compresión de un material se recurre a lo que se conoce como «máquinas de comprimir instrumentalizadas». Un esquema de este tipo de máquinas se muestra en la figura 7.3. Como podemos observar, unos sensores transmiten los valores de fuerza y de desplazamiento a un ordenador a través de una unidad interfaz. En el caso más sencillo, la fuerza de compresión es ejercida por el PS, aunque existen algunos tipos de máquinas en los que la presión es ejercida tanto por el PS como por el PI, tal y como se especifica en el tema correspondiente. Con este tipo de dispositivos podemos estudiar la evolución de diferentes parámetros durante el proceso de compresión, entre los que destacan los siguientes:

- F_A: fuerza aplicada por el PS.
- F_T: fuerza transmitida al PI.
- F_M: fuerza ejercida sobre las paredes de la matriz.
- L: longitud o altura del cilindro que forma la cámara de compresión en función del tiempo.
- d: diámetro de los punzones, equivalente al diámetro del cilindro que forma la cámara de compresión.

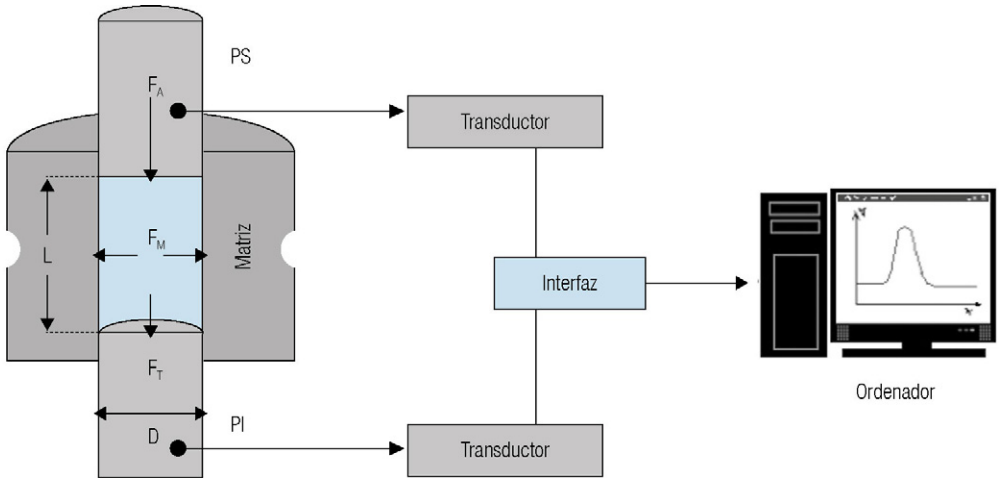


FIGURA 7.3 Esquema de una máquina de comprimir instrumentalizada en el que se observa el corte transversal de la cámara de compresión formada por las paredes de la matriz y los punzones superior e inferior (PS y PI), así como los transductores de presión-desplazamiento que envían sus señales a un ordenador a través de una unidad interfaz.

Estos parámetros se relacionan mediante la siguiente expresión:

$$R = \frac{F_A}{F_T} = e^{\left(\frac{K \times L}{d}\right)} \qquad (7.1)$$

La relación entre las fuerzas aplicada y transmitida (R) debería adoptar idealmente el valor de 1, lo que indicaría que la totalidad de la fuerza aplicada se transmite a través de nuestro material de manera eficaz. En la expresión anterior, *K* es una constante relacionada con el coeficiente de fricción del material. En la práctica, *R* adopta valores inferiores a 1, debido a que la presión no se transmite por igual en las diferentes zonas, ya que parte de las fuerzas se transmiten tanto axial como longitudinalmente sobre las paredes de la matriz y por problemas de lubrificación de las partículas. Se acepta que valores de *R* superiores a 0,9 son indicativos de una correcta lubrificación del material.

En la figura 7.4 se observa cómo cuando se comprime conjuntamente un material que se ha dispuesto en capas teñido de diferentes colores, podemos tener un comprimido donde las capas quedan dispuestas de forma más o menos paralela, lo que indica que las fuerzas se transmitirían de manera uniforme, o cómo las fuerzas se transmiten más por la parte central del comprimido, debido a problemas de falta de lubrificación entre las partículas.

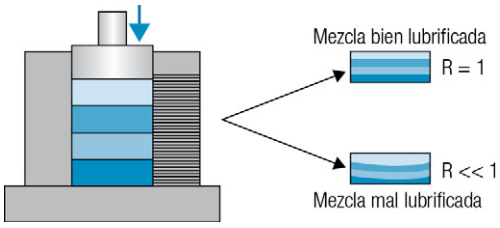


FIGURA 7.4 Compresión de materiales de diferentes colores y resultado final en función de que se trate de una formulación correctamente lubrificada o no.

En 1957 los experimentos de Train revelaron que la densidad del material que conforma el comprimido no es igual a lo largo de toda su estructura. En la figura 7.5 se ilustra este hecho con un esquema de un corte transversal de un comprimido en el que se observa que existen zonas internas donde la densidad es mucho mayor, ya que la presión recibida es máxima, mientras que existen zonas de presión mínima

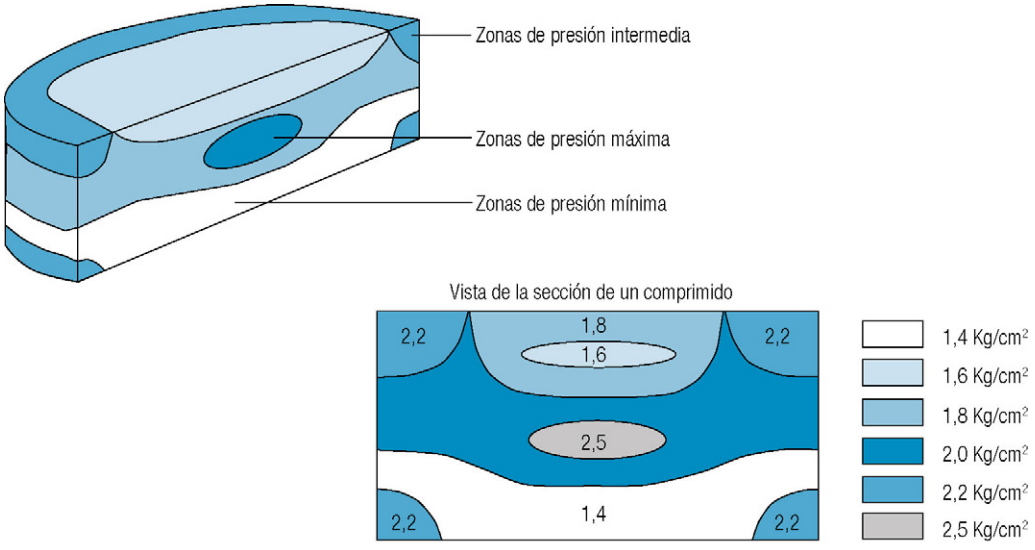


FIGURA 7.5 Distribución de presiones en un comprimido. Corte transversal que ilustra cómo la zona más interna es la que soporta mayor presión, siendo, por lo tanto, más densa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en la base en contacto con el PI. Estas diferencias se acentúan cuando la formulación a comprimir presenta propiedades de lubrificación deficientes.

Durante un proceso de compresión podemos distinguir varias fases:

1. *Llenado de la cámara de compresión* con la formulación a comprimir.
2. *Compresión,* mediante la aplicación de una presión por el PS en las máquinas más sencillas o por ambos punzones en las máquinas más complejas. La fase de compresión concluye con la subida del PS.
3. *Eyección del comprimido* mediante la subida del PI hasta el borde superior de la matriz para expulsar el comprimido que se formó en su interior.

En la figura 7.6 se muestran los perfiles de fuerza y desplazamiento transmitidos por los transductores durante las fases de compresión y eyección. En la mitad superior de la gráfica se representan conjuntamente las evoluciones de F_A, F_T y F_M. Como podemos observar, la fuerza aplicada por el PS alcanza un pico durante la fase de compresión y pasa a ser cero o prácticamente nula en el resto del proceso. El «área bajo la

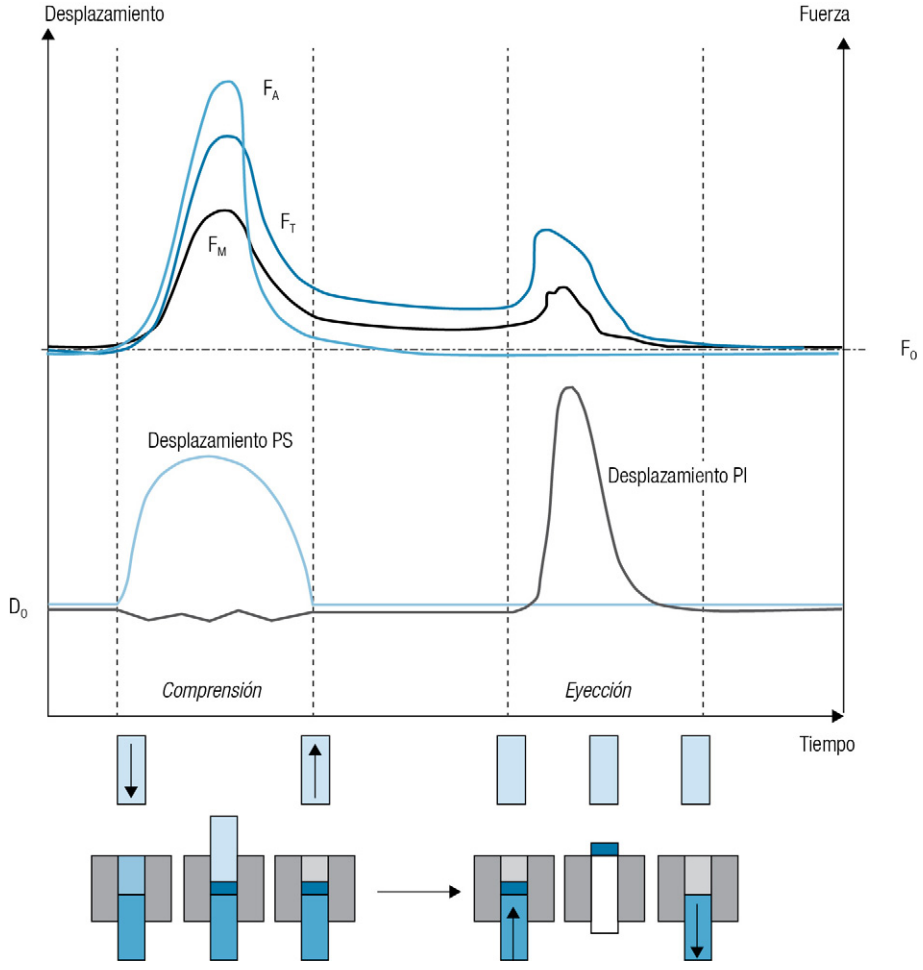


FIGURA 7.6 Perfiles de fuerza-desplazamiento en una máquina de comprimir excéntrica. La parte superior de la gráfica ilustra la evolución de las fuerzas aplicadas y transmitidas durante las fases de compresión y eyección. En la mitad inferior se muestra la distancia recorrida por los punzones superior e inferior (PS y PI).

curva» de F_A es indicativa de la resistencia que ofrece el material al proceso de compresión. Otro parámetro que suele usarse es el llamado «tiempo de residencia» durante la compresión, tiempo que se corresponde con el del 90% central de área bajo el pico y es equivalente al tiempo en el que el PS se encuentra en su posición más baja.

Los perfiles de las fuerzas transmitidas sobre el PI (F_T) y sobre las paredes de la matriz (F_M) son indicativos de la lubrificación de la fórmula. Desde un punto de vista práctico, interesa que la fuerza de eyección sea lo menor posible, lo que indica que la adherencia del comprimido que se encuentra en el interior de la cámara de compresión sobre las paredes de esta es mínima. Algunos autores determinan incluso el llamado «trabajo de eyección», correspondiente al área bajo la curva de F_T durante la fase de eyección.

Tratamiento matemático de Heckel

Se han propuesto distintos modelos matemáticos empíricos para estudiar el proceso de compresión. Algunos de ellos poseen un valor predictivo interesante, pero, como contrapartida, los parámetros y constantes que generan no poseen un significado físico real. El modelo matemático propuesto por Heckel proporciona una serie de parámetros que sí poseen un significado físico de los que podemos extraer valiosas conclusiones sobre la capacidad de compresión de una cierta formulación caso de estudio.

En el modelo de Heckel la compresión se estudia a partir de la evolución de la porosidad del lecho de partículas a comprimir en función de la presión aplicada. Según este planteamiento, cuanto mayor sea la presión (P) ejercida en la cámara de compresión, la porosidad (E) irá disminuyendo siguiendo una cinética de orden uno. Por lo tanto, si representamos *E* frente a *P*, obtendremos el perfil típico de una caída exponencial. La manera más usual de presentar gráficamente estos datos experimentales es representando el logaritmo de la inversa de la porosidad frente a *P*, con lo que obtendríamos una recta creciente. En la figura 7.7 se muestra esta linearización y cómo existe una zona inicial no lineal que se corresponde con una primera fase de reordenamiento de las partículas en la cámara de compresión. La parte lineal del perfil logarítmico sigue la siguiente ecuación:

$$\ln\frac{1}{E} = K_Y \times P + A \qquad (7.2)$$

donde: *A* es la constante de consolidación del material, ordenada en el origen de la recta, y K_Y es una constante característica de cada formulación que se corresponde con la inversa de P_Y, presión media de deformación plástica descrita en el apartado «Compresión de partículas primarias» como la mínima necesaria para que las partículas dejen de deformarse elásticamente y lo hagan de forma irreversible conforme a un comportamiento plástico.

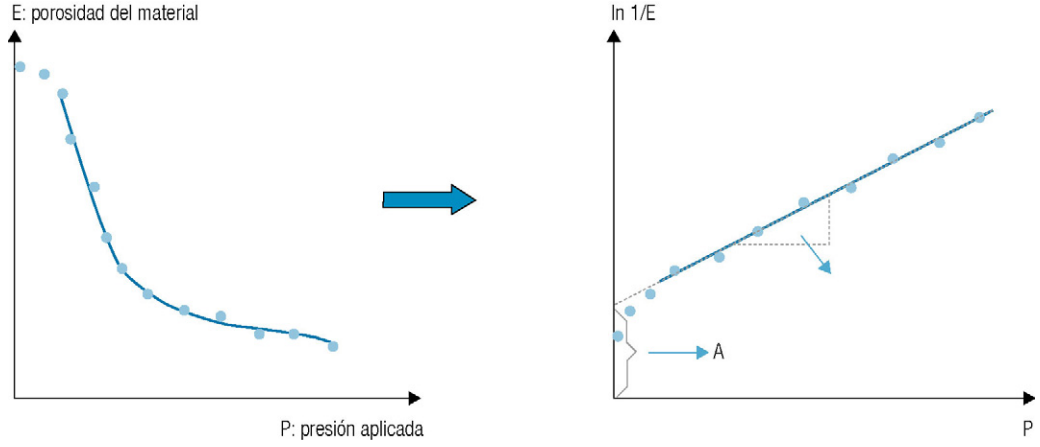


FIGURA 7.7 Evolución gráfica de la porosidad del material (E) con respecto a la presión aplicada (P) según el planteamiento matemático de Heckel.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En realidad, el perfil completo de densificación de Heckel tiene un aspecto como el que se ilustra en la figura 7.8. Se puede observar que el primer tramo de aumento de presión no proporciona una recta en el perfil semilogarítmico. Se trata de una primera fase de reordenamiento de las partículas en la cámara de compresión hasta alcanzar un valor de presión umbral por encima del cual empezamos a tener aglomerados estables. A partir de esa primera fase tenemos una zona rectilínea conforme a la ecuación anterior en la que predomina la deformación plástica de las partículas. El perfil se completa con los datos de relajación en los que comienza la descompresión al disminuir progresivamente la presión aplicada. El ciclo de histéresis que se origina nos sirve para estudiar el comportamiento de una cierta formulación en una determinada máquina de comprimir. Existen numerosos estudios en este sentido; por ejemplo, Palmieri y colaboradores estudiaron la densificación de distintos materiales durante el proceso de compresión y las diferencias entre usar máquinas de comprimir excéntricas o rotatorias (Palmieri et al, 2005). Los resultados obtenidos se describen en profundidad en el capítulo 27.

Desde el punto de vista práctico, el tratamiento matemático de Heckel nos permite conocer el comportamiento del material durante la compresión. Para ello usamos una máquina de comprimir instrumentalizada, dotada de transductores de fuerza y desplazamiento. Obtenemos, pues, una serie de puntos experimentales que nos relacionan «fuerza aplicada» (F [kg]) con «distancia entre punzones» (L [cm]) o altura de la cámara de compresión en función de la fuerza aplicada. La conversión de los datos de F en presiones (expresadas en kg/cm^2) se realiza mediante la siguiente expresión:

$$P = \frac{4 \times F}{\pi \times D^3} \qquad (7.3)$$

donde: D se corresponde con el diámetro del punzón (fig. 7.3). A partir de los datos de distancia (L) se calculan los de porosidad (E [%]) usando la ecuación siguiente:

$$E = 100 \times \left(1 - \frac{4 \times W}{\rho \times V}\right) \qquad (7.4)$$

En esta ecuación, W es el peso del comprimido (g), ρ la densidad real (g/cm^3) del material a comprimir determinada mediante un picnómetro, y V se corresponde con el volumen de la cámara de compresión que, al ser cilíndrica, se calcula a partir del diámetro (D) y la altura (L), quedando transformada la ecuación 7.4 en la expresión de trabajo siguiente:

$$E = 100 \times \left(1 - \frac{4 \times W}{\rho \times \pi \times D^2 \times L}\right) \qquad (7.5)$$

Una vez que disponemos de los datos de porosidad (E) frente a presión aplicada (P), nos resulta de especial utilidad el cálculo de la pendiente de la recta de regresión correspondiente a la zona lineal de la gráfica (deformación plástica). Obtenemos así el valor de la K_Y; calculamos después la inversa y obtenemos la P_Y: la presión a partir de la cual el material comienza a deformarse con arreglo a un comportamiento plástico.

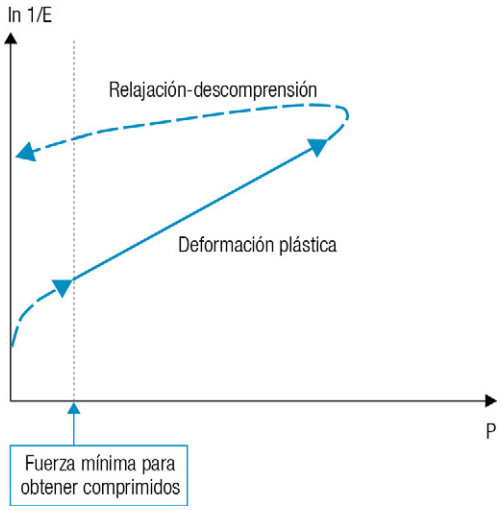


FIGURA 7.8 Perfil completo de densificación de Heckel.

INTERPRETACIÓN DE LOS GRÁFICOS DE HECKEL

Analicemos de manera compartida el comportamiento de compresión de dos materiales A y B cuyos perfiles se muestran en la figura 7.9. En general, aquellos materiales que se comportan como B son aquellos en los que K_Y es elevada y, por tanto, P_Y adquiere un valor pequeño. Por lo tanto, estamos frente a un material de baja resistencia mecánica a la deformación y en el que

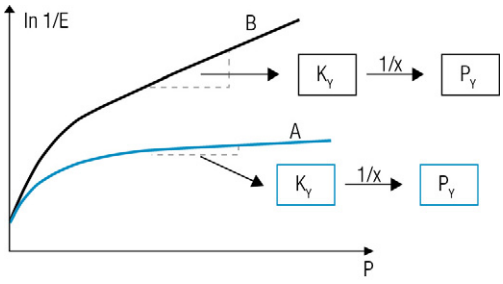


FIGURA 7.9 Perfiles de densificación de Heckel (sólo trayectorias de incremento de presión) para dos materiales A y B.

predomina el comportamiento plástico, como puede ser el caso de excipientes como la celulosa microcristalina. Por el contrario, el material A presenta una K_Y mucho menor y, por tanto, una P_Y mayor. Esto indica que, en comparación con el anterior, se trata de un sólido de gran resistencia mecánica a la deformación en el que, durante la compresión, predominan los fenómenos de fragmentación y recolocación de las partículas. Es el caso de algunos tipos de lactosa, fosfato cálcico, etc. Si pudiésemos elegir entre el material A o el B, seleccionaríamos el B, ya que son partículas que sufren fácilmente una deformación plástica, dando lugar a comprimidos muy estables sin necesidad de aplicar presiones elevadas.

Otra posibilidad del tratamiento matemático de Heckel consiste en comparar el comportamiento de compresión de distintas fracciones granulométricas de un cierto material caso de estudio. En la figura 7.10 se ilustran dos posibles casos que podemos tener cuando superponemos los perfiles de densificación de partículas finas, intermedias y gruesas. En el caso 1 (izquierda) se observa una escasa incidencia de fenómenos de fragmentación durante la compresión, ya que tenemos en todo momento perfiles paralelos, incluso a presiones elevadas. Sin embargo, en el caso 2 (derecha), a partir de una cierta presión límite los perfiles se superponen, con lo que podemos deducir que las diferencias iniciales de tamaño de partícula se han anulado, debido a una rotura de estas. Aquí predominarían los fenómenos de fragmentación particular.

Perfiles fuerza-desplazamiento: cálculos de plasticidad

Otro tipo de tratamiento matemático usado con frecuencia por diversos autores para estudiar las propiedades de un cierto material o de una determinada fórmula es el cálculo de la plasticidad. Este parámetro puede calcularse a partir de los perfiles gráficos en los que representamos la fuerza aplicada por el punzón superior (F_S) frente a su desplazamiento (L_S).

En la figura 7.11 se muestra un perfil ideal fuerza-desplazamiento en el que vemos cómo el PS se desplaza durante la fase de compresión, existiendo una relación lineal con la fuerza apli-

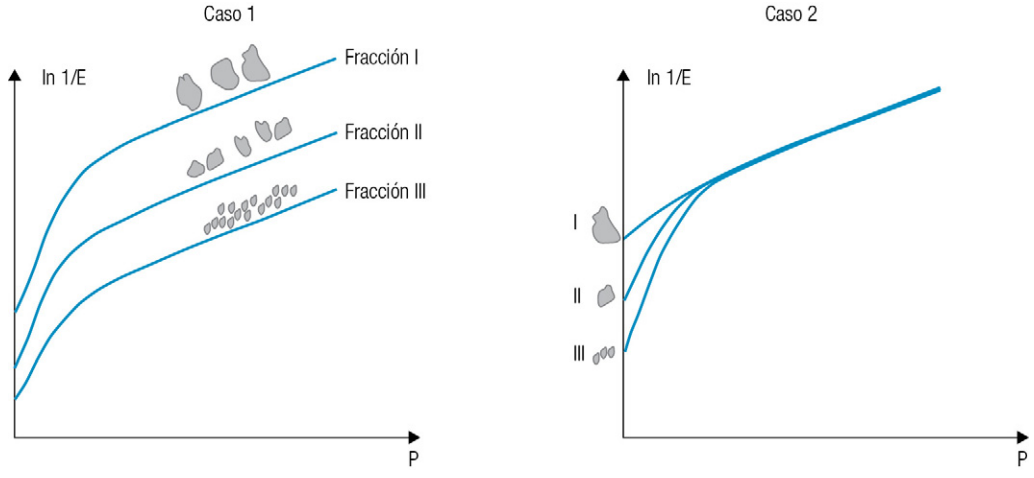


FIGURA 7.10 Diferentes posibles casos de perfiles de densificación de Heckel (sólo trayectorias de incremento de presión) para distintas fracciones granulométricas de un cierto material.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

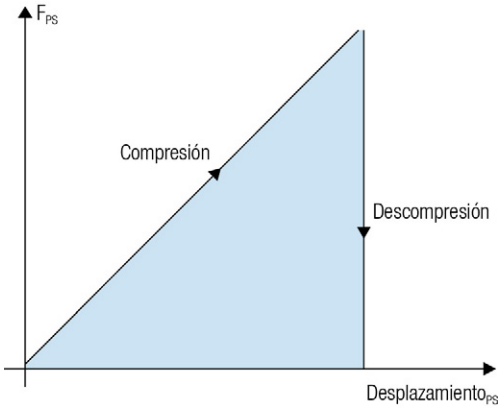


FIGURA 7.11 Perfil ideal de fuerza (F) aplicada-desplazamiento del punzón superior (PS).

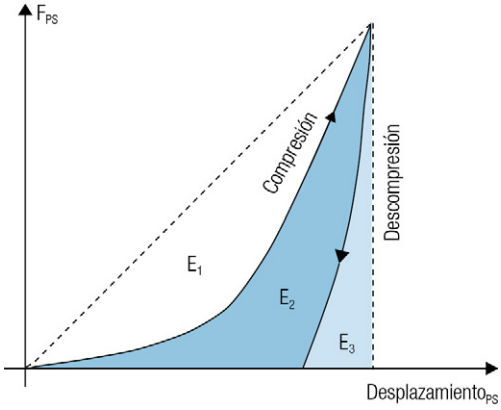


FIGURA 7.12 Perfil de fuerza (F) aplicada-desplazamiento del punzón superior (PS) de un material que no se comporta como puramente plástico.

cada. En esta gráfica, la descompresión supone una disminución lineal de presión, lo que indicaría que el material a comprimir tendría un comportamiento puramente plástico y se produciría un aprovechamiento total de la fuerza aplicada por la máquina de comprimir.

En numerosos estudios se calcula incluso el área bajo la curva correspondiente al perfil fuerza-desplazamiento, obteniendo así la denominada «energía de compresión» o «trabajo de compresión» (W_s) correspondiente al área marcada en gris en la gráfica mostrada en la figura 7.11. La expresión de cálculo de dicho parámetro sería, por lo tanto:

$$W_S = \int_0^{L\max} F_S \times dL \qquad (7.6)$$

En el perfil expuesto en la figura 7.11 se muestra, como hemos comentado, un caso ideal. En un experimento real los materiales a comprimir absorben parte de la energía en un proceso de recuperación elástico responsable de que el comprimido aumente ligeramente de tamaño al salir de la matriz. Normalmente, una vez producida la eyección del comprimido, no podemos volver a introducirlo en el hueco de la matriz debido a esta expansión elástica. En la figura 7.12 podemos observar un perfil fuerza-desplazamiento más ajustado a una situación real. En dicha gráfica observamos que el desplazamiento del PS durante la fase de compresión no sigue una relación lineal con respecto a la fuerza aplicada.

Como observamos en la gráfica, existe una pérdida de energía en comparación con un perfil ideal como el que teníamos en la figura 7.11. Esta energía equivalente al área E_1 se corresponde con el «trabajo perdido por rozamiento» durante la fase inicial de reordenamiento de las partículas. Dejando de lado esta pérdida de energía, nuestro perfil real delimita dos zonas claramente diferenciadas cuyas áreas son E_2, correspondiente al «trabajo neto efectivo de compresión o compactación», y E_3, área relacionada con el «trabajo de recuperación durante la descompresión», es decir, energía utilizada por el material comprimido para su recuperación elástica.

A partir de la magnitud de las áreas E_2 y E_3 podemos calcular el «porcentaje de plasticidad» usando la siguiente expresión:

$$P(\%) = \frac{E_2}{E_2 + E_3} \times 100 \qquad (7.7)$$

A partir de estos cálculos podemos obtener varias conclusiones sobre la capacidad de compresión de un cierto material caso de estudio:

- Si el valor de E_3 fuese muy pequeño o despreciable con respecto a E_2, P adquiriría un valor cercano al 100%, lo que indica que el material a comprimir sufre predominantemente una deformación plástica, aprovechando al máximo la fuerza suministrada por los punzones. En este caso se lograrán comprimidos esta-

bles y de elevada resistencia a la fractura sin necesidad de usar elevadas presiones.

- Por el contrario, si E_3 adquiere un valor elevado con respecto a E_2, la plasticidad disminuye, lo que indica que el material presenta una capacidad de compresión inferior, y se requieren presiones más elevadas que en el caso anterior para lograr comprimidos de características de dureza y friabilidad adecuadas.

En este capítulo se ha analizado, por lo tanto, el proceso de compresión desde un punto de vista teórico, y se han expuesto algunos de los posibles estudios que resultan de gran utilidad para determinar la capacidad de compresión tanto de materiales aislados como de formulaciones complejas. Estos estudios son especialmente interesantes en el desarrollo de nuevas formulaciones por compresión directa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 8

Filtración

Miguel de Castro Vítores y M. Carmen Lozano Estevan

CONCEPTOS GENERALES

La filtración es un proceso que consiste en la separación de un sólido de un fluido o de un fluido de otro fluido. El término fluido se refiere tanto a líquidos como a gases.

Las dos razones principales para utilizar este proceso son:

1. Eliminar las partículas sólidas no deseadas de un producto líquido o del aire.
2. Recoger el sólido como un producto más.

El medio poroso se denomina «filtro», «lecho filtrante» o «medio filtrante» y es la barrera que permite el paso del fluido pero impide el de los elementos en él dispersos. Los sólidos retenidos en el filtro constituyen el residuo, que forma una «torta» en la superficie del filtro.

El líquido que se va a filtrar recibe el nombre de «efluente» o «líquido turbio», y el que pasa a través del filtro se denomina «filtrado».

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 de filtración más frecuente.

Este tipo de filtración lo podemos dividir a su vez en dos subtipos: filtración sólido-líquido y filtración sólido-gas.

FILTRACIÓN SÓLIDO-LÍQUIDO

La filtración sólido-líquido tiene muchas aplicaciones en los procesos farmacéuticos, entre las cuales destacan las siguientes:

- Mejora del aspecto de las soluciones, clarificación.
- Recuperación de un material sólido deseado a partir de una suspensión, obtención de un fármaco o excipiente después de un proceso de cristalización.
- Esterilización de productos líquidos o semisólidos, donde otros procesos no sean adecuados.
- Detección de microorganismos presentes en los líquidos, analizando un filtro sobre el que se retienen las bacterias. Este método también se emplea para evaluar la eficacia de los conservantes.

FILTRACIÓN SÓLIDO-GAS

Las dos aplicaciones básicas de este tipo de filtración son:

1. La extracción de un material sólido suspendido en el aire que se va a suministrar, de forma que cumpla con los estándares requeridos.
2. El uso de filtros adecuados permite que la contaminación con macropartículas del aire en la zona de fabricación se mantenga en los niveles apropiados según el producto que se va a fabricar. Se puede suministrar aire sin microorganismos en las zonas donde se estén fabricando productos estériles.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Filtración fluido-fluido

FILTRACIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO

Cuando a disoluciones acuosas se añaden aceites aromatizantes disueltos en alcohol, parte del aceite puede salir de la disolución y enturbiar la disolución. Para darle el aspecto deseado se extraen esas gotas de aceite haciéndolas pasar por un filtro adecuado.

FILTRACIÓN LÍQUIDO-GAS

En los procesos farmacéuticos en los que se use aire comprimido, antes de usarlo es necesario filtrarlo para garantizar que se eliminan los restos de aceite o agua presentes.

MECANISMOS DE FILTRACIÓN

Con el término mecanismo de filtración nos referimos al mecanismo por el que el material puede quedar retenido en la estructura del filtro.

Presión y tamizado

Si los poros de las 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, en este caso el filtro puede ser muy fino. Los medios de filtración de este tipo se conocen como filtros de membrana. Como la filtración se produce en la superficie del filtro, estos filtros tienden a bloquearse, a menos que el diseño esté bien realizado.

Los filtros que utilizan el mecanismo de presión se suelen usar cuando el nivel del contaminante es bajo y es necesario filtrar volúmenes pequeños.

Impactación

A medida que un fluido que circula se acerca a un objeto y lo atraviesa, como puede ser una fibra de un filtro, el fluido rodea dicha fibra. Sin embargo, las partículas suspendidas en el fluido llevan tal velocidad que no pueden seguir la trayectoria del fluido y quedan impactadas sobre la fibra del filtro. Estas partículas quedan retenidas sobre la fibra gracias a las fuerzas de atracción que se establecen entre las fibras del filtro y las partículas.

En general, como los poros entre las fibras del filtro son de mayor tamaño que las partículas a eliminar, algunas de estas partículas pueden seguir la trayectoria del fluido y evitar la fibra, y, por lo tanto, podrían no quedar retenidas en el filtro. Para garantizar que se extrae todo el material no deseado, la estructura de los filtros que usan el sistema de impactación debe ser lo suficientemente gruesa como para que el material que no queda atrapado por la primera fibra que se encuentra en su camino sea atrapado por las siguientes. Por este motivo a este tipo de filtros se les denomina «filtros de profundidad». El diseño de estos filtros debe ser tal que impidan la formación de turbulencias en el flujo del fluido, para evitar que estas turbulencias puedan arrastrar parte del material a eliminar.

Este tipo de sistemas de filtración es el más utilizado para la eliminación de partículas de los gases.

Fuerzas de atracción

En este caso las fuerzas electrostáticas y otras fuerzas superficiales pueden ejercer suficiente sujeción sobre las partículas como para atraerlas y retenerlas en la estructura del filtro. Por ejemplo, podemos eliminar las partículas de polvo suspendidas en el aire haciendo pasar el aire entre superficies muy cargadas que atraerán estas partículas.

Autofiltrado

Este término se usa para describir la situación en la que el material filtrado (pastilla de filtro) actúa como su propio medio de filtrado.

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.

Podemos tomar un ejemplo sencillo (el embudo de laboratorio Buchner con matraz), pero representativo, para ver los diferentes factores que afectan a la velocidad de filtración. Este filtro se usa para procesos de filtración sólido-líquido, pero sirve para describir cualquier tipo de filtración.

La velocidad de filtración, que viene definida como el volumen de material filtrado (V, m^3),

obtenida por unidad de tiempo (t, s), depende de los siguientes factores:

- La superficie disponible para la filtración (A, m^2), que en el caso que nos ocupa es el área transversal del embudo.
- La diferencia de presión (ΔP, Pa) a través del lecho del filtro (medio de filtrado más la película formada). En el Buchner esta diferencia se mide desde la superficie del producto no filtrado, y va disminuyendo a medida que progresa la filtración y desciende el nivel. Lo importante es la diferencia de presión y esta se puede aumentar si se hace vacío en el matraz de recogida. La diferencia entre la presión atmosférica y la presión en el matraz a vacío se suma a la diferencia de presión debida al producto no filtrado para obtener la diferencia de presión total.
- La viscosidad del fluido que atraviesa el filtro (η, μPa × s). Un fluido con mayor viscosidad se filtrará más lentamente que uno con menor viscosidad. Recuérdese que a mayor viscosidad mayor resistencia al movimiento.
- El grosor de la estructura del filtro y cualquier película depositada (L, m). El grosor de la película aumenta a medida que progresa el proceso de filtración, por lo que la velocidad de filtración disminuirá, a no ser que se vaya eliminando la película de filtrado.
- Aunque hay métodos muy sofisticados para relacionar la velocidad de filtración con los factores anteriores, vamos a utilizar un método sencillo, la ecuación de Darcy:

$$V/t = K\,A\,\Delta P/\eta L$$

En esta ecuación la fuerza impulsora del proceso de filtración es la diferencia de presión a través del filtro, y la resistencia al proceso en función de las propiedades del lecho del filtro, su grosor y la viscosidad del filtrado.

Como la contribución a la resistencia a la filtración que ejerce la estructura del filtro suele ser pequeña comparada con la que ejerce la película del filtro, no la tendremos en cuenta.

La constante de proporcionalidad K (m^2) expresa la permeabilidad de la estructura del filtro y de la película, y es mayor a medida que aumenta la porosidad del lecho. Como se desprende claramente de la ecuación anterior, es deseable que el valor de K sea el mayor posible para maximizar la velocidad de filtración.

La permeabilidad K se puede relacionar con otro parámetro (Rm) que es la resistencia específica del medio filtrante, de forma que K = 1 / Rm.

En nuestro modelo el valor de K viene dado por:

$$K = e^3 / cte\,(1-e)^2 \times S^2$$

donde: *e* es la porosidad de la película, es decir, el volumen de poros dividido por el volumen total: $e = V_p / V_t$; *S* es la superficie de las partículas que forman dicha película. S = área total / V filtro, y la constante de proporcionalidad (cte) suele tomar un valor de 5.

MÉTODOS UTILIZADOS PARA AUMENTAR LA VELOCIDAD DE FILTRACIÓN

Aumento de la superficie disponible para la filtración

El volumen total de filtrado que fluye a través del filtro será directamente proporcional a la superficie del filtro y, por la tanto, la velocidad de filtración puede aumentar usando filtros mayores o varios filtros en paralelo. Esto también provocará que el grosor de la película L sea menor al estar distribuida en una superficie mayor y, por lo tanto, también este efecto ayudará a que la resistencia a la filtración sea menor.

Aumento de la diferencia de presión a través de la película del filtro

Los filtros de laboratorio, que suelen ser filtros muy sencillos, utilizan la fuerza de la gravedad desde la parte superior del líquido que actúa como fuerza motriz del proceso de filtración. Con frecuencia esta diferencia de presión es demasiado pequeña para que el proceso de filtración sea efectivo y, por lo tanto, hay que aumentarla.

Una forma de aumentar esta diferencia de presión es haciendo vacío en el lado distal de la estructura del filtro. En este caso la máxima diferencia teórica que se podría alcanzar sería la presión atmosférica (1 bar), aunque evidentemente nunca se puede llegar a vacíos tan bajos, porque los líquidos hervirían en el recipiente de recogida. De todas formas este tipo de sistemas se usan frecuentemente en el laboratorio (Buchner, visto anteriormente), ya que, además, presentan ventajas de seguridad, porque al utilizar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

material de vidrio, si se daña, en vez de explotar se producirá una implosión.

Industrialmente el sistema más habitual con aumento de la diferencia de presión por vacío es el filtro rotatorio por vacío.

En la industria química y farmacéutica en particular, los filtros más habituales son los que permiten obtener una diferencia de presión alta, mediante 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, donde las únicas limitaciones son la fuerza de la bomba y la capacidad del filtro para soportar la presión ejercida sobre este. Se suelen utilizar presiones de hasta 15 bares (15×10^5 Pa).

Aunque, en ausencia de cualquier otro efecto, un valor de ΔP cada vez mayor provocará un aumento proporcional de la velocidad de filtración, hay que tener cuidado con la compresión de la película. Si se aplica una presión demasiado alta, las partículas que componen la película pueden deformarse, disminuyendo la porosidad del lecho.

En la ecuación 8.2 se puede ver cómo pequeñas disminuciones del valor de e, la porosidad, provocan una gran reducción de la permeabilidad de la película, K, y por tanto de la velocidad de filtración.

También debido al aumento de presión se puede cegar la estructura del filtro al forzar a las partículas a que lo atraviesen, este efecto es más probable al principio de la filtración, antes de que se haya formado una capa continua de película, por lo tanto, es conveniente empezar el proceso de filtración con presiones moderadas e ir aumentado la presión a medida que avanza el proceso, cuando va aumentando el grosor de la película.

Descenso de la viscosidad de filtrado

El flujo que atraviesa un filtro se puede definir 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 viene dada por la ley de Poiseuille, que tiene en cuenta la viscosidad como medida de la resistencia al flujo, siendo la velocidad de flujo inversamente proporcional a la viscosidad. En muchos casos para aumentar la velocidad de flujo se puede disminuir la viscosidad del filtrado, por ejemplo, calentando la formulación que se va a filtrar, ya que en general la viscosidad de los líquidos disminuye al aumentar la temperatura. Siempre hay que tener cuidado si entre los componentes del sistema hay alguno volátil o termolábil.

En los casos en que no sea conveniente el aumento de temperatura, se puede disminuir la viscosidad diluyendo con agua. En este caso habrá que ver si la disminución de la viscosidad compensa el aumento del volumen a filtrar.

Descenso del grosor de la película del filtrado

Si nos fijamos en la ecuación 8.1, se puede observar cómo la velocidad de filtración disminuye a medida que aumenta el grosor de la película del filtrado, llegando incluso a detenerse el proceso de filtración. Efecto que se puede observar claramente en las filtraciones de laboratorio cuando se usa papel de filtro en un embudo.

Para evitar este efecto puede ser necesario retirar periódicamente la película de filtrado, o se puede mantener con un grosor constante, como ocurre con el filtro de tambor rotatorio. Este efecto también se puede disminuir aumentando la superficie de filtrado.

Aumento de la permeabilidad de la película

La permeabilidad de la película se puede aumentar añadiendo ayudas a la filtración. Una ayuda a la filtración, coadyuvante, es un material que cuando se añade en la formulación que se va a filtrar forma una película con poros más abiertos, y con ello se aumenta el valor de K en la ecuación 8.1. Además, esta sustancia añadida puede reducir la compresibilidad de la película y también puede evitar que se bloquee la estructura del filtro. Ejemplo de ayudas a la filtración son la adición de diatomita o perlita.

Este método no se puede emplear cuando el material filtrado es el producto definitivo buscado.

EQUIPOS DE FILTRACIÓN

Selección del equipo

De forma general, el equipo elegido debe permitir alcanzar una velocidad de filtración rápida para minimizar los costes de producción, que sea barato de adquirir y manejar, que sea fácil de limpiar y resistente a la corrosión, y que se

puedan filtrar grandes cantidades de producto antes de que haya que limpiarlo o sustituirlo.

En concreto, según el producto a filtrar tendremos que considerar:

- *La naturaleza química del producto.* Las interacciones entre el producto y la estructura del filtro pueden provocar que se filtren los propios componentes del filtro, que el filtro se degrade, que se adsorban los componentes del producto filtrado sobre el filtro, entre otros. Por lo tanto, hay que controlar la compatibilidad del filtro con el fluido, para lo que existen tablas de compatibilidad entre filtros y disolventes.
- *El volumen que se va a filtrar y la velocidad de filtración requeridos.* De esto dependerá el tamaño y el tipo de equipo más adecuado. Por ejemplo, no es lo mismo un proceso de filtración en laboratorio o si el proceso es industrial, en cuanto a volúmenes de filtrado.
- *La presión operativa o la fuerza impulsora.* Es importante tenerlo en cuenta para controlar la velocidad de filtración.
- *La cantidad de material a extraer.* Esto influirá en el tipo de filtro a utilizar, una gran cantidad puede hacer que sea necesario el uso de prefiltros o la extracción continua de la película de filtrado. Por lo tanto, también es importante determinar si el proceso interesa que sea continuo o discontinuo.
- *El producto que nos interesa recoger.* Si nos interesa recuperar el filtrado o la torta de filtración.
- *El grado de filtración necesario.* Marcará el tamaño de poro de los filtros de membrana. Además, en los casos que se quiera esterilizar, el propio equipo también se tiene que poder esterilizar, y garantizar que no se produce contaminación después del filtrado.

Equipos de filtración industrial

Podemos distinguir los equipos de filtración industrial según la fuerza impulsora del proceso de filtración: por gravedad, por vacío, de presión, o fuerza centrífuga.

FILTROS POR GRAVEDAD

Los filtros que se basan en la fuerza de la gravedad generan presiones operativas bajas, y, por lo tanto, su uso a gran escala está limitado. La ventaja es que son sencillos y baratos, y se suelen emplear en la filtración de laboratorio, cuando los volúmenes de filtrado son pequeños y la velocidad de filtración no es relevante.

FILTROS POR VACÍO

El ejemplo más importante de este tipo de filtros es el filtro rotatorio por vacío.

Es un filtro que se emplea a gran escala y filtra de forma continua. Además, en este tipo de filtro se van retirando los lodos de forma continua de manera que se puede usar de manera prolongada y se pueden manipular lodos muy concentrados.

Las ventajas de este tipo de filtración son:

- Tiene un funcionamiento automático y continuo, por lo que los costes de trabajo son bajos.
- Tiene una gran capacidad de filtrado.
- La variación de la velocidad de rotación permite controlar el grosor de la película, de forma que en el caso de sólidos que forman una película impenetrable se puede limitar a menos de 5 mm.

Las desventajas son:

- El sistema es bastante complejo y caro. Además del equipo se requiere todo un sistema de vacío.
- La película de filtrado tiende a agrietarse, y disminuye la eficacia del lavado y secado.
- La diferencia de presión se limita a menos de 1 bar, y los filtrados calientes pueden llegar a hervir.

El filtro rotatorio es adecuado para el funcionamiento continuo con lodo en grandes cantidades, en especial si tiene un alto porcentaje en sólidos (15-30%).

FILTROS DE PRESIÓN

Los filtros de presión introducen el producto en el filtro con una presión mayor que la obtenida por la gravedad. Son los filtros más utilizados en los procesos farmacéuticos.

METAFILTRO

El metafiltro consiste en un rodete de drenaje rasurado en el que se introducen varios anillos metálicos. Estos anillos están diseñados de forma que cuando se empaquetan juntos y se ajustan sobre la varilla de drenaje se forman unos canales cuyo tamaño va disminuyendo de unos 250 a 25 μm. En el recipiente se montan

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

uno o varios de estos paquetes de anillos y el filtro actúa bombeando el lodo bajo presión.

El metafiltro se usa como colador para partículas gruesas, o para eliminar partículas más pequeñas, pero en este caso hay que colocar un facilitador al filtrado sobre los anillos, que será el verdadero medio de filtrado.

Las ventajas del metafiltro son las siguientes:

- Posee bastante fuerza, y es muy resistente a las presiones altas.
- Como no hay un medio de filtrado como tal, los costes y mantenimiento son escasos.
- Se puede fabricar con acero u otros materiales que eviten la corrosión y contaminación de los productos.
- Se puede incluso llegar a esterilizar líquidos, si se usa un material adecuado para formar el lecho del filtro.

El metafiltro, en general, como la cantidad de sólido que se puede recoger en un metafiltro es pequeña, se suele emplear para aclarar líquidos en los que la concentración del contaminante es baja. La fuerza del metafiltro permite usarlo con líquidos viscosos.

FILTROS DE CARTUCHO

Consisten en un cartucho cilíndrico que contiene un material intensamente plegado, que se encaja en un soporte metálico, y el producto se bombea bajo presión. El filtrado se obliga a pasar a la fuerza a través del cartucho del filtro.

Estos filtros se usan habitualmente para preparar productos farmacéuticos, porque tienen una superficie de filtración grande, son fáciles de manejar y relativamente baratos, en general, son desechables.

MATERIALES FILTRANTES Y COADYUVANTES

Los diferentes tipos de materiales de filtración los podemos clasificar de la siguiente manera:

1. *Materiales filtrantes sueltos.* Entre estos podemos incluir algodón, lana de vidrio, pasta de celulosa, sílice y carbón vegetal.

   En general se usan para separar partículas grandes.

   Presentan el problema de que se puede producir cesión de filamentos al filtrado, y por eso es conveniente filtrar varias veces o, lo que es lo mismo, se pueden usar en filtración en profundidad.
2. *Materiales porosos.* Entre este tipo de filtrados incluimos:
   - **a.** *Vidrio fritado.* Posee inercia química y se emplea con sustancias de carga negativa.
   - **b.** *Materiales sinterizados.* En general se emplean en la filtración de gases.
   - **c.** *Porcelana porosa y sílice.* Normalmente se emplea en filtración en profundidad.
3. *Tejidos y membranas.* Dentro de este tipo de materiales filtrantes tenemos:
   - **a.** *Fibras de celulosa.* Este tipo de material se emplea en forma de placas, discos o papeles, pero en general ceden fibras al filtrado.

     Se usan en estado seco para líquidos polares como apolares, pero en estado húmedo sólo para líquidos polares.

     En general, se usan como material filtrante en filtros de profundidad. Son esterilizables simplemente aplicando vapor de agua, y se emplean tanto para clarificación como en prefiltro.
   - **b.** *Ésteres de celulosa.* Son muy utilizadas las membranas de nitrocelulosa y de acetato de celulosa, que poseen la ventaja de tener una amplia gama de poro y, además, muy bien definida. Son muy porosos, por lo que presentan un gran caudal de filtración. En algunos casos son componentes fácilmente extraíbles. Los mayores inconvenientes son su limitada estabilidad térmica (hay que usarlos por debajo de temperaturas de 80 °C), y son incompatibles con determinados disolventes orgánicos.
   - **c.** *Fibra de vidrio.* Consiste en un retículo de fibras finas de vidrio, relativamente grueso, en torno a 0,25 mm. Presentan alto caudal y gran capacidad antes de colmatarse. Tienen una elevada resistencia química y son resistentes al calor. Habitualmente son de bajo coste. Se suelen emplear en filtros de profundidad. El mayor problema es que suelen provocar cesión de fragmentos al filtrado.
   - **d.** *Fibras sintéticas.* Entre este tipo de fibras tenemos: polopropileno, nailon, polisufona, difluoruro de polivinilideno, politetrafluoruro de etileno (o teflón) y policarbonato.

     Presentan alta resistencia química y ceden pocas fibras. Tienen alta porosidad

y los poros tienen un tamaño uniforme. Se suelen emplear como filtros de superficie y, en general, se usan como filtros finales (micro y ultrafiltración) y en filtración esterilizante.

4. *Materiales coadyuvantes o de ayuda a la filtración.* Entre estos materiales tenemos: tierra de diatomeas, pulpa de celulosa, carbón activo, arcilla y talco.

   Estos materiales se incorporan al líquido a filtrar para ayudar al proceso de filtración, ya que:

   a. Facilitan el depósito de impurezas.
   b. Evitan el colmatado rápido.
   c. Retienen por adsorción diversas impurezas.

   En general son polvos insolubles e inertes, que forman una capa de depósito pulverulento sobre el filtro rígido que actúa como soporte. La tenuidad del polvo condiciona la porosidad.

   Tienen gran capacidad adsorbente, y pueden retener fármacos disueltos y colorantes.

CONTROLES DEL PROCESO DE FILTRACIÓN

Entre los controles que se pueden realizar del proceso de filtración destacan los siguientes:

1. *Ensayo de integridad, punto de burbuja.* Es un método simple y no destructivo que se utiliza en filtros de membrana, y que consiste en medir la presión necesaria para desalojar el líquido que ocupa los poros de una membrana y que provoca la aparición de burbujas de aire visibles a la salida del filtro. La presión necesaria es inversamente proporcional al radio del poro y tiene que ser similar al especificado por el fabricante.
2. *Determinación del caudal.* Este ensayo tiene mayor interés en el ámbito industrial y proporciona una medida de la porosidad (superficie efectiva de filtración). Se determina a partir del tiempo que invierte un volumen determinado de líquido en atravesar un filtro.
3. *Resistencia a la colmatación, volumen máximo filtrable.* Consiste en la determinación del volumen máximo que una membrana es capaz de filtrar antes de colmatarse y con ello se podrá estimar la duración de un filtro. Todo ello dependerá de la viscosidad del fluido que se filtre, de la cantidad de partículas en el medio y de la presión aplicada.
4. *Adsorción de componentes de la formulación.* Ensayos para comprobar la adsorción de los principios activos, proteínas y conservantes de la formulación retenidos en el filtro. Todo ello dependerá de la naturaleza de la membrana y de las interacciones electrostáticas e hidrofóbicas con la formulación. Se determina haciendo valoraciones de las sustancias en el filtrado.
5. *Extraíbles de la membrana.* Ensayo para determinar los elementos retenidos en la membrana y de esta forma determinar las impurezas de fabricación que darán una indicación de la calidad del filtro.

El control analítico se realiza a través de la extracción en condiciones agresivas de los materiales retenidos en el filtro y, posteriormente, se valoran los componentes normalmente con HPLC (cromatografía líquida de alta resolución).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 9

Extracción

Damián Córdoba Díaz y M. Carmen Lozano Estevan

DEFINICIÓN Y USO DE LA EXTRACCIÓN

La extracción es un procedimiento mediante el cual se consigue aislar un componente o grupo de componentes que se encuentran en el seno de una mezcla compleja.

En la actualidad se emplea en el ámbito de la Tecnología Farmacéutica en la elaboración de tinturas y extractos descritos en la Real Farmacopea Española, purificación de sustancias activas de origen biológico o biotecnológico y como paso previo del análisis de mezclas complejas (alimentos, muestras biológicas, etc.). Este proceso es muy usado también en parafarmacia y homeopatía.

MODALIDADES GENERALES DE EXTRACCIÓN

Extracción mecánica

Supone separar de un sustrato la parte líquida de la parte sólida mediante expresión. Si el origen del sustrato que exprimimos es vegetal, el extracto se denomina «zumo», mientras que si es de origen animal se denomina «jugo». En cualquier caso, se trata de un extracto grosero, en el sentido que no es específico para una determinada sustancia, y obtenemos todo el contenido celular.

Extracción con disolventes

En este caso, se pone en contacto un disolvente concreto con un sustrato sólido o líquido para que, por mecanismos de disolución y difusión, se separen uno o varios componentes. En esta técnica la elección del disolvente es crítica y debe estar fundamentada, entre otras, en las propiedades fisicoquímicas de la sustancia que se desea extraer. Según el tipo de disolvente que empleemos se van a obtener extractos o tinturas.

Extracción en corriente de vapor

En esta modalidad el sustrato es expuesto a una corriente de disolvente en estado gaseoso. Es la más selectiva de las tres modalidades, ya que depende de la presión de vapor de los componentes. Mediante esta técnica se obtienen aguas aromáticas y destilados.

EXTRACCIÓN SÓLIDO-LÍQUIDO O LIXIVIACIÓN

Consiste en poner en contacto un sustrato sólido con un disolvente o líquido extractor para que, mediante un proceso de extracción, se obtenga un sólido residual o marco y un líquido extractivo o miscela.

Factores a considerar en el sustrato

Independientemente de la naturaleza y complejidad del sustrato, se ha de someter a este a una serie de procesos para garantizar el máximo rendimiento del proceso de extracción. Para ello, el sustrato biológico sobre el que se va a realizar la extracción debería estar lo más definido posible, se deberían frenar todas aquellas reacciones que afecten a la estabilidad de la sustancia activa, y favorecer en la medida de lo posible el contacto de la sustancia a extraer con el disolvente.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Para ello hay que considerar lo siguiente:

- *Estado inicial de la muestra.* Tenemos que seleccionar la parte específica de la que se desea extraer la sustancia activa. Así, es necesario previamente mondar y lavar el material de partida.
- *Estabilización del sustrato.* Desnaturalización de enzimas hidrolíticas, conservación en atmósfera inerte, congelación controlada, etc.
- *Desecación.* La eliminación de agua de la muestra, además de favorecer la estabilización de la muestra, serviría para poder pulverizar el producto y facilitar así el contacto del disolvente con la sustancia que queremos extraer. Para ello el contenido máximo en agua del sustrato ha de ser del 10%. El grado de división de la muestra dependerá, además, del estado de esta.
- *Rotura de barreras celulares.* Por ultrasonidos, digestión química o enzimática, puesta en contacto con soluciones hipotónicas, etc.
- *Solubilización del sustrato.* Favoreciendo la humectabilidad de la muestra, disminuyendo la tensión superficial, etc.

Factores a considerar en el disolvente

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DE LA SUSTANCIA QUE SE DESEA EXTRAER

Así, por ejemplo, debemos considerar que el disolvente ha de poder solubilizar dicha sustancia, por lo tanto, cuanto mayor sea su coeficiente de solubilidad (Cs) en el disolvente, más adecuado será este para su extracción. En ocasiones, la sustancia a extraer se encuentra rodeada de otras sustancias de naturaleza semejante y que no interesa extraer. En estos casos se puede recurrir a disolventes con menor Cs para la sustancia que queremos extraer, y muchísimo menor para los otros componentes; es decir, un disolvente mucho más selectivo.

PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS DEL DISOLVENTE

1. *Constante dieléctrica.* Es una propiedad inherente a los sistemas continuos como los disolventes. Cuanto mayor sea, mayor será su capacidad para disolver solutos polares.
2. *Tensión superficial.* Cuanto menor sea, mayor será la capacidad del disolvente de humectar el soluto. Esta propiedad se puede modificar incorporando tensioactivos.
3. *Viscosidad.* Cuanto menor sea, mayor será la capacidad de penetración del disolvente. Esta propiedad se puede modificar en función de la temperatura.
4. *Temperatura de ebullición.* Es importante porque tras un proceso de extracción, por lo general, se realiza una desecación para obtener el extracto seco. Para ello, cuanto menor sea esta temperatura, más fácil será la eliminación del disolvente.
5. *Manejabilidad del disolvente.* Es decir, se deberá evaluar la toxicidad, inflamabilidad, facilidad de eliminación, impacto medioambiental, etc.
6. *Precio.*

Mecanismos fisicoquímicos implicados en la extracción sólido-líquido

Los mecanismos fisicoquímicos implicados en el proceso son los siguientes:

1. *Cambio de fase del soluto.* Es decir, disolución del soluto en el disolvente.
2. *Difusión del soluto al medio de disolución.* El soluto ya disuelto pasa del interior celular al medio de disolución.
3. *Reparto homogéneo del soluto* en el medio de disolución mediante mecanismos de difusión y convección, si aplicamos agitación.

De los tres pasos, el proceso limitante es la difusión del soluto al medio y se regiría por la ley de Fick, según la cual el número de moléculas que difunden por unidad de tiempo (dn/dt) sería directamente proporcional a una constante (K), a la superficie de difusión (S) y al gradiente de concentración entre el exterior y el interior (dC/dx, siendo x la distancia entre los dos puntos). Hemos de considerar que el disolvente entra al interior celular a través de los poros o por ósmosis y, una vez en el interior, en el momento que disuelve una molécula de soluto, la concentración es muy superior en el interior, por lo que entra disolvente para compensar concentraciones y termina rompiendo la membrana celular.

Modalidades de extracción sólido-líquido: equipos

CONTACTO SIMPLE

La droga se pone en contacto en un solo contacto con el disolvente. Este contacto puede

ser instantáneo o progresivo o, dicho de otra manera, estático o dinámico. Las diferentes modalidades de extracción por contacto simple estáticas se agrupan en función de la temperatura en la que se realiza el proceso y de si esta temperatura se mantiene a lo largo del proceso en: maceración, digestión, infusión o cocción. Por su parte, las variantes de extracción por contacto simple dinámicas se agrupan en función de que la fuerza impulsora del disolvente sea la gravedad, el vacío o la sobrepresión en percolación, evacolación y diacolación.

En las modalidades por contacto simple estáticas, la totalidad de la droga se dispone en un recipiente con agitación con la totalidad del disolvente a una determinada temperatura hasta que se alcanza el equilibrio. A continuación separaríamos mediante filtración el marco o sólido residual y el líquido extractivo.

En las modalidades por contacto simple dinámicas, la totalidad de la droga previamente humedecida con disolvente puro se dispone en un dispositivo denominado «percolador». Este equipo se podría definir como un depósito troncocónico limitado a partir de una altura determinada por una malla sobre la que se dispone la droga en capas ordenadas. El disolvente puro se alimentaría por la parte superior y el líquido extractivo se recogería en la parte inferior. En este equipo la forma de trabajar sería la siguiente: una vez dispuesta la droga humedecida de manera ordenada, se incorpora disolvente puro hasta cubrir totalmente la droga y se deja macerar un tiempo definido. Por último, se adiciona disolvente puro a la misma velocidad que recogemos líquido extractivo hasta que se ha extraído el 90% de la sustancia que se desea extraer. En teoría el proceso se podría prolongar hasta que obtuviésemos disolvente puro por la parte inferior del sistema, pero no sería viable en la práctica, por motivos económicos.

CONTACTO MÚLTIPLE

La droga se pone en contacto numerosas veces con el disolvente puro, sin solutos disueltos. Este disolvente es reciclado de un contacto a otro.

A escala de laboratorio se emplea el equipo Soxhlet (fig. 9.1) para la extracción de activos de carácter orgánico, no volátiles y termorresistentes. El sistema está formado por tres partes: un depósito, una parte central o cuerpo medio y un condensador. El disolvente se dispone en el depósito y es calentado a temperatura superior a

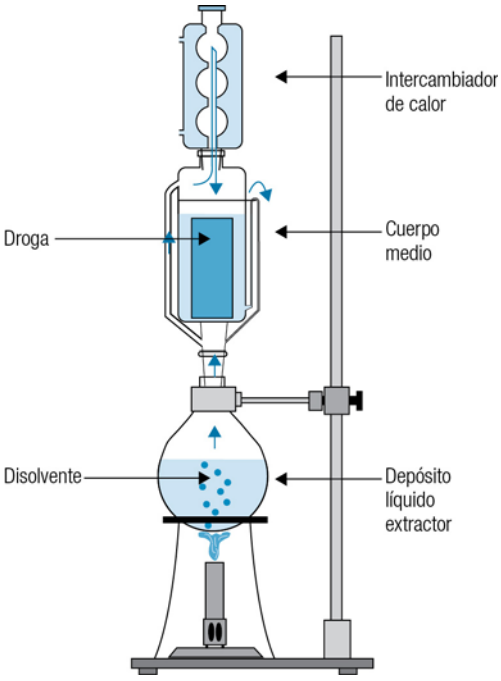


FIGURA 9.1 Equipo Soxhlet.

su temperatura de ebullición. El gas asciende a través de una rama lateral del cuerpo medio hasta el condensador donde vuelve a pasar al estado líquido. De esta manera, el disolvente va llenando el cuerpo medio hasta que rebosa por otra rama lateral y cae de nuevo al depósito, pero esta vez arrastrando los componentes activos al depósito. La droga se dispone en un cartucho en el cuerpo medio del sistema y al final del proceso se retiraría el marco.

Las ventajas de este sistema es que requiere muy poco disolvente para obtener un gran rendimiento. Como inconvenientes comentar que es un proceso que sólo puede hacerse con sustancias a extraer que cumplen los requisitos comentados anteriormente, sólo se pueden usar disolventes con bajo punto de ebullición para que el proceso de evaporación sea rentable y que, a pesar de usar este tipo de disolventes, requieren un gasto energético considerable.

A escala industrial se utilizarían dispositivos que incluyen destiladores, condensadores, etc., y que son equivalentes al sistema Soxhlet.

CONTACTO EN CONTRACORRIENTE

La droga y el disolvente circulan en direcciones opuestas, lo que significa que la droga siempre se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

pone en contacto con un disolvente con un contenido en solutos inferior a esta misma droga, y que, por lo tanto, el gradiente de concentración siempre es favorable al disolvente. Existen diferentes dispositivos a nivel industrial, pero el fundamento es el mismo en todos, aunque en unos la droga se dispone en unos dispositivos que se desplazan a lo largo del sistema (extractor Bollmann) mientras que en otros es la propia droga la que se va impulsando de una zona a otra (extractor Kennedy, extractor Hildebrandt y extractor en columna).

1. *Extractor Bollmann.* La droga se dispone en unos cestillos perforados denominados «cangilones» que giran en el sentido de las agujas del reloj en la parte superior del equipo (fig. 9.2). A media altura, en la parte derecha, es pulverizado con un disolvente parcialmente cargado que procede del proceso de extracción que se produce en la rama izquierda entre la droga parcialmente agotada y el solvente puro. En la parte inferior de la rama derecha se recogería el disolvente completamente cargado o miscela final. Por su parte, el cangilón alcanzaría la parte superior del sistema, donde bascularía y caería por una tolva central donde se recogería la droga agotada. En la rama de la derecha la extracción es a favor de la corriente mientras que en la rama de la izquierda es a contracorriente.
2. *Extractor en columna.* El equipo es una columna cilíndrica de eje vertical dividida en su interior por unos platos perforados en un extremo sobre los que se desplaza una paleta para forzar el desplazamiento de sólidos (fig. 9.3). La droga es forzada a acceder al equipo mediante un sistema de tornillo sin fin situada en la parte superior y cae por gravedad de plato en plato a través del orificio que tiene cada plato, arrastrada por la paleta. Por su parte el disolvente accede al equipo por la parte inferior y es extraído por la parte superior a través de filtro para evitar que se obtengan partículas sólidas en suspensión.

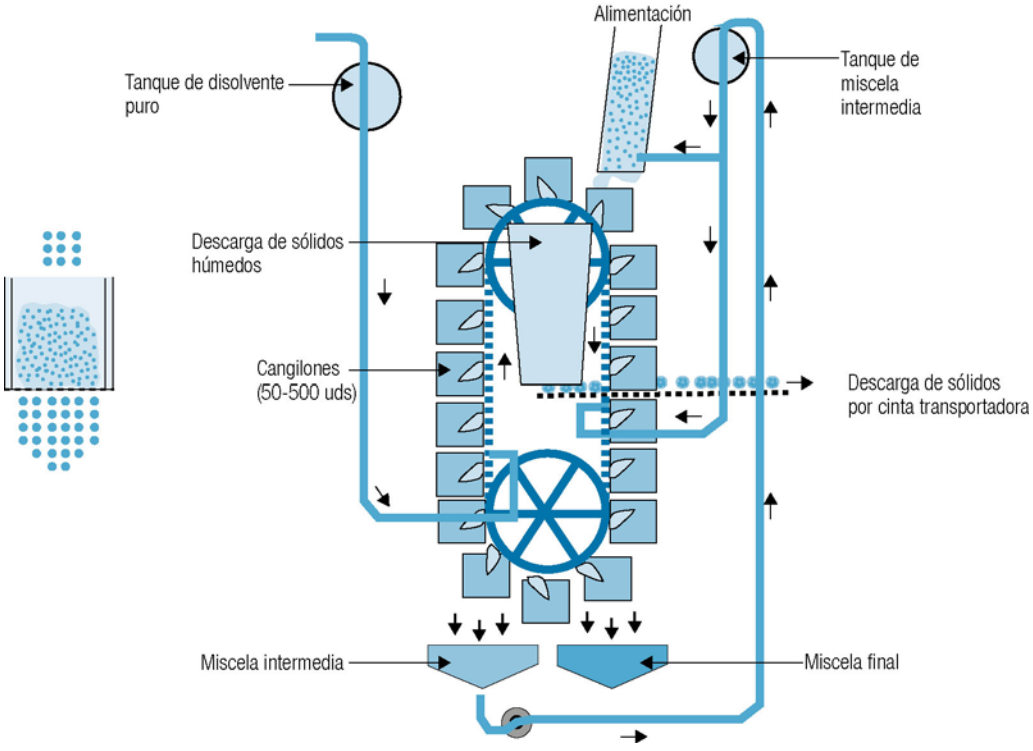


FIGURA 9.2 Extractor Bollmann.

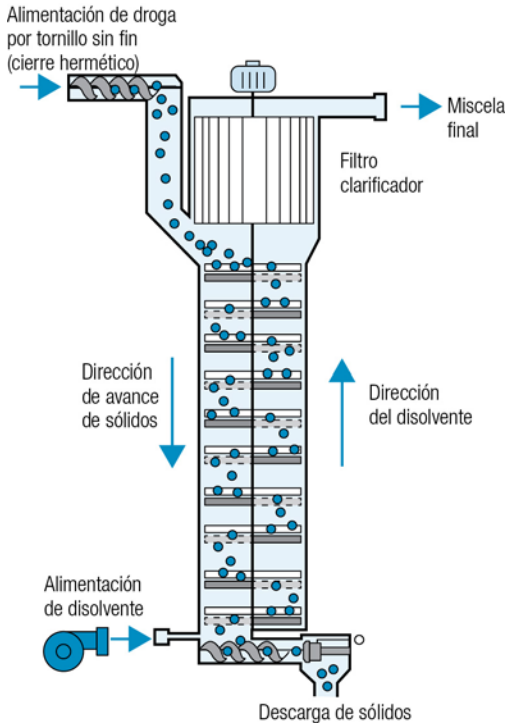


FIGURA 9.3 Extractor en columna.

La desventaja de este sistema es que a medida que el líquido se va cargando, se modifica su densidad, creándose corrientes de bajada que disminuyen el rendimiento del proceso.

a. *Extractor Hildebrandt.* Es un tipo de extractor en columna formado por dos columnas verticales y una horizontal con mucho mayor rendimiento debido a que en esta modificación sólo 1/3 del sistema tiene este problema. En esta modalidad, el sólido es impulsado por tornillos sin fin y el líquido es bombeado a alta presión.

3. *Extractor Kennedy.* Es un extractor a contracorriente de eje horizontal, formado por una serie de cámaras de extracción semicilíndricas dispuestas en desnivel y que vierten unas en las otras (fig. 9.4). En el interior de estas cámaras existen unas aspas capaces de arrastrar el sólido de una a otra. El equipo es muy versátil, puesto que se pueden añadir o eliminar cámaras de extracción en función del proceso. A la izquierda de la primera cámara de extracción, se dispone una unidad de clarificación para eliminar algún resto sólido del sobrenadante. El clarificador se encuentra separado de la primera cámara de extracción por una compuerta que es impulsada regularmente por el aspa del clarificador para permitir que el disolvente acceda a este. El equipo se encuentra completamente aislado en una cámara hermética para evitar evaporaciones del disolvente.

La droga accede al equipo desde una tolva situada sobre la primera cámara de extracción y es impulsado por las aspas hacia la siguiente cámara de extracción, y así sucesivamente, hasta que es expulsado completamente agotado por la parte derecha del equipo. Por su parte, el disolvente accede al equipo a través de una tubería situada sobre la cámara de extracción por donde sale la droga agotada y, debido a la inclinación, llena todas las

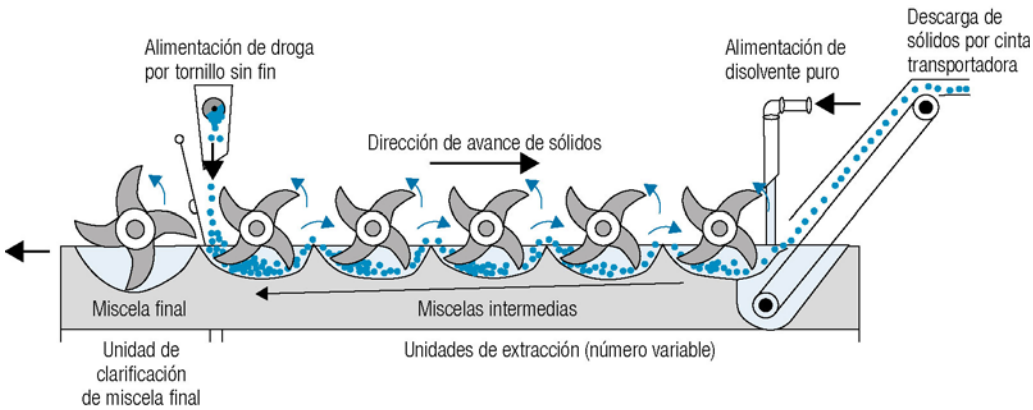


FIGURA 9.4 Extractor Kennedy.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cámaras y circula hasta llegar al clarificador, donde se recoge completamente cargado. Este dispositivo es adecuado siempre y cuando la densidad del sólido sea mayor que la densidad del disolvente, ya que de otra manera flotaría y no daría oportunidad a un contacto íntimo entre ambos.

Tal como se muestra en el esquema representado en la figura 9.5, y teniendo en cuenta que R es la cantidad remanente en la droga y L la cantidad acumulada extraída por el disolvente, lo extraído en la cámara 4 (L_4) sería igual a $R_3 - R_4$; por su parte lo extraído en la cámara 3 (L_3) sería igual a $R_2 - R_4$, al ser acumulado; lo extraído en la cámara 2 (L_2) sería igual a $R_1 - R_4$ y, por último, lo extraído en la cámara 1 (L_1) sería igual a $R_0 - R_4$.

En estos dispositivos se ha puesto de manifiesto que si dividimos en cada cámara la cantidad de sustancia activa extraída en el disolvente por la cantidad de sustancia activa remanente en la droga sale un valor que es el mismo en todas las cámaras de extracción, es lo que se denomina «relación de solvente». Es decir, tal como se muestra en la figura 9.6:

$$L_1 = R_1 \times a;\ L_2 = R_2 \times a;\ L_3 = R_3 \times a;\ L_4 = R_4 \times a$$

Combinando ambos tipos de ecuaciones tendríamos lo siguiente:

$$R_0 - R_4 = R_1 \times a$$

$$R_1 - R_4 = R_2 \times a$$

$$R_2 - R_4 = R_3 \times a$$

$$R_3 - R_4 = R_4 \times a$$

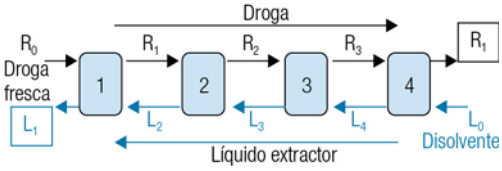


FIGURA 9.5 Esquema de la cámara de extracción del extractor Kennedy.

$$\frac{L_1}{R_1} = \frac{L_2}{R_2} = \frac{L_3}{R_3} = \frac{L_4}{R_4} = \frac{L_{11}}{R_{11}} = \boxed{a}\ \text{relación de solvente}$$

FIGURA 9.6 Relación de solvente.

Si en la primera ecuación despejamos R_1, tendríamos: $R_1 = (R_0 - R_4)/a$; si este valor de R_1 lo despejamos en la segunda ecuación y despejamos R_2, quedaría:

$$(R_0 - R_4)/a - R_4 = R_2 \times a;\ R_2 = ([R_0 - R_4]/a - R_4)/a;\ R_2 = (R_0 - R_4)/a^2 - R_4/a$$

Si despejamos este valor de R_2 en la tercera ecuación y despejamos R_3, quedaría:

$$(R_0 - R_4)/a^2 - R_4/a - R_4 = R_3 \times a;\ R_3 = (R_0 - R_4)/a^3 - R_4/a^2 - R_4/a$$

Por último, si despejamos este valor de R_3 en la cuarta ecuación y despejamos R_4, quedaría:

$$(R_0 - R_4)/a^3 - R_4/a^2 - R_4/a - R_4 = R_4 \times a$$

$$R_4 = (R_0 - R_4)/a^4 - R_4/a^3 - R_4/a^2 - R_4/a$$

Dividiendo todo por R_4, quedaría:

$$1 = R_0/(a^4\ R_4) - 1/a^4 - 1/a^3 - 1/a^2 - 1/a$$

$$R_0/a^4 \times R_4 = 1 + 1/a^4 + 1/a^3 + 1/a^2 + 1/a$$

$$R_4 = R_0/a^4\ (1 + 1/a^4 + 1/a^3 + 1/a^2 + 1/a)$$

$$R_4 = R_0/a^4 + a^3 + a^2 + a + 1$$

Es decir, si conocemos la relación de solvente, el número de contactos y la cantidad de sustancia activa inicial, podríamos saber la cantidad de sustancia remanente al final y, por lo tanto, la cantidad extraída (fig. 9.7).

Ejemplo numérico:

Cantidad inicial de p.a. en la droga: $R_0 = 62$ g

Relación de solvente: $a = 2$ $(=L_1/R_1=L_2/R_2=L_3/R_3=L_4/R_4)$

Nº contactos en contracorriente: $n = 4$

Cantidad de p.a. remanente: $R_4 = ?$

$$R_4 = \frac{R_0}{a^4 + a^3 + a^2 + a + 1} = \frac{62}{16 + 8 + 4 + 2 + 1} = 2g$$

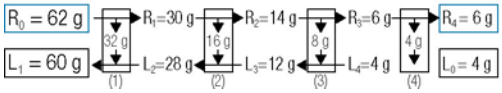


FIGURA 9.7 Cantidad de sustancia remanente al final y, por lo tanto, la cantidad extraída.

Extracción con fluidos supercríticos

Si observamos un diagrama de fases de P – T del agua, vemos que a P atmosférica y 25 °C el agua se encuentra al estado líquido. Si disminuimos la temperatura a P constante, el agua congelaría a temperaturas inferiores a 0° y evaporaría a temperatura superior a 100 °C. Si aumentamos considerablemente la P y la T, concretamente hasta 221,2 bar y 374,3 °C, el agua pasaría a una zona intermedia entre gas y líquido, que es lo que se denomina un fluido supercrítico (FSC). Observamos que para otros fluidos no es necesario someterlos a unas condiciones tan drásticas para alcanzar la zona supercrítica.

En general, un FSC posee las siguientes propiedades:

- Estado intermedio entre líquido y gas.
- Entalpía de vaporización nula, es decir, no necesita calor para evaporarse.
- Densidad variable en función de P y T (aumenta con la P y disminuye con la T).
- Viscosidad mucho menor que los líquidos (alta penetrabilidad en materiales sólidos).
- Bajísima tensión superficial (alta humectabilidad de materiales sólidos).
- Polaridad modificada en algunos casos con respecto a la sustancia original:
  - Agua (polar): buen disolvente para sales inorgánicas, etc.
  - Agua-SC (apolar): buen disolvente para compuestos orgánicos.

Las aplicaciones industriales de la extracción con FSC son:

- Industria farmacéutica: extracción de principios activos a partir de drogas vegetales sin degradación térmica o química; eliminación de solventes residuales (procesos de síntesis, purificación, etc.).
- Industria alimentaria: extracción de aceites esenciales y aromas de especias, descafeinización del café y té, extracción del lúpulo para industrias cerveceras, etc.
- Industria petroquímica: reciclado de aceites y lubrificantes usados, residuos de destilación del petróleo crudo, etc.
- Otras aplicaciones: desnicotinización del tabaco.

Las principales ventajas de la extracción con FSC son:

- Posibilidad de utilizar solventes no tóxicos y bajo impacto medioambiental (agua, CO_2).
- Fácil eliminación del FSC del extracto final por su volatilidad, sin necesidad de evaporar y concentrar.
- Obtención de extractos más estables (oxidación nula).
- Extracción a baja temperatura de compuestos termolábiles y de elevada Pv (Presión de Vapor).
- Mayor penetrabilidad del FSC, lo que permite la extracción de componentes no extraíbles por procesos convencionales.
- Posibilidad de obtener extractos específicos modulando P y T del FSC.

Los inconvenientes de los FSC son:

- Se requieren presiones muy elevadas.
- Se requieren sistemas de reciclado de solventes comprimidos para optimizar costes y reducir eliminación al medio ambiente.
- Elevado coste de las instalaciones de extracción con FSC y su mantenimiento.
- Equipos a prueba de explosiones si se usan solventes orgánicos (industria petroquímica).
- Personal especializado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO ENTRE LÍQUIDOS INMISCIBLES

Se trata de una operación básica farmacéutica aplicable a casos en los que la extracción sólido-líquido no es posible por tratarse de productos termolábiles, etc. Así, un ejemplo clásico de su uso lo tenemos en la industria de producción de antibióticos para purificar los caldos de cultivo y extraer el fármaco.

El paso de una sustancia disuelta en un líquido a otro líquido parcialmente miscible o inmiscible viene regido por la Ley de Reparto de Nerst; p. ej., «si añadimos un soluto a una mezcla de disolventes este se repartirá entre los distintos solventes en una relación que se mantiene constante en función de la solubilidad en cada uno». Por supuesto, esta relación se mantiene a temperatura constante.

$$K_{R\,A/B} = C_A/C_B$$

donde: C sería la concentración en equilibrio para cada solvente y K_R el coeficiente de reparto *(partition rate)*.

Si seguimos añadiendo soluto, esta relación de concentraciones se mantendría y obtendríamos una gráfica como la que se observa en la figura 9.8.

Si los solventes son completamente inmiscibles, las concentraciones en el equilibrio coincidirían con las concentraciones a saturación o coeficiente de solubilidad. Sólo en este caso:

$$K_{R\,A/B} = Cs_A/Cs_B$$

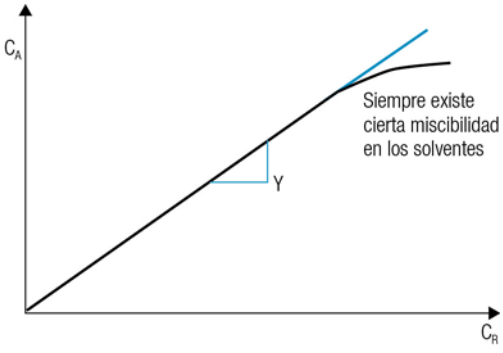


FIGURA 9.8 Gráfica de concentraciones.

Criterios de selección del líquido extractor

- *Naturaleza del líquido inicial:* interesa que el extractor sea completamente inmiscible.
- *Solubilidad del fármaco en el extractor:* interesa lo mayor posible.
- *Selectividad del fármaco:* que no extraiga otros solutos presentes en el líquido inicial.
- *Características fisicoquímicas del extractor:* interesa que la tensión interfacial entre los dos líquidos sea alta para favorecer su decantación, densidad lo más distante posible con el líquido inicial y temperatura de ebullición lo menor posible para favorecer la evaporación del líquido y que esta se realizase con el menor aporte de energía posible y a la menor temperatura posible para no afectar a la estabilidad del fármaco.
- *Toxicidad.*
- *Inflamabilidad.*
- *Precio.*

Modalidades de extracción L/L para líquidos inmiscibles: equipos

Serían las mismas modalidades que en S/L, esto es:

- *Contacto simple:* se pone todo el líquido extractor en contacto con la solución inicial.
- *Contacto múltiple:* el líquido extractor se divide en fracciones con las que vamos realizando procesos de extracción consecutivos.
- *Contracorriente:* el líquido extractor circula en sentido contrario a la solución inicial.

CONTACTO SIMPLE

En un tanque se disponen los dos líquidos y se agitan para facilitar la interposición de estos. A continuación tendríamos un decantador en el que se separarían las dos fases. Si no es suficiente con el reposo, hay que forzar la separación, por ejemplo, con centrifugación. De esta manera obtendríamos un refinado o líquido agotado y el líquido extractivo o extracto.

CONTACTO MÚLTIPLE

Se seguiría el proceso anterior, pero acoplando en línea tanques mezcladores con decantadores. En cada mezclador se incorporaría una fracción de extractor puro. Esta fracción puede

ser un volumen constante o variable durante el proceso.

CONTRACORRIENTE

Las extracciones en contacto simple o múltiple convencionales se llevan a cabo a escala industrial en tanques mezcladores y en tanques de decantación. La extracción a contracorriente puede realizarse también en estos equipos, aunque existen equipos específicos para esta modalidad, como son los extractores de torres de placas y los extractores de torres de placas perforadas, en los que los líquidos se desplazan por diferencias de densidades (fig. 9.9).

Cálculo del rendimiento en un proceso de extracción L/L

TRATAMIENTO GRÁFICO

Tenemos dos líquidos inmiscibles:

- Solución: A (mL), X_0 (g) de fármaco disuelto.
- Líquido extractor: B (mL), Y_0 (g) de fármaco disuelto = 0.

Tras un primer proceso de extracción la situación sería la siguiente:

- Solución: A (mL), X_1 (g) de fármaco disuelto ($X_1 < X_0$, pues se ha extraído fármaco).
- Líquido extractor: B (mL), Y_1 (g) de fármaco disuelto que hemos extraído.

Si hacemos un balance de masas del proceso (cantidad antes = cantidad después), obtendríamos lo siguiente:

$$A\,X_0 + B\,Y_0 = A\,X_1 + B\,Y_1$$

$$A\,X_0 - A\,X_1 = B\,Y_1 - B\,Y_0$$

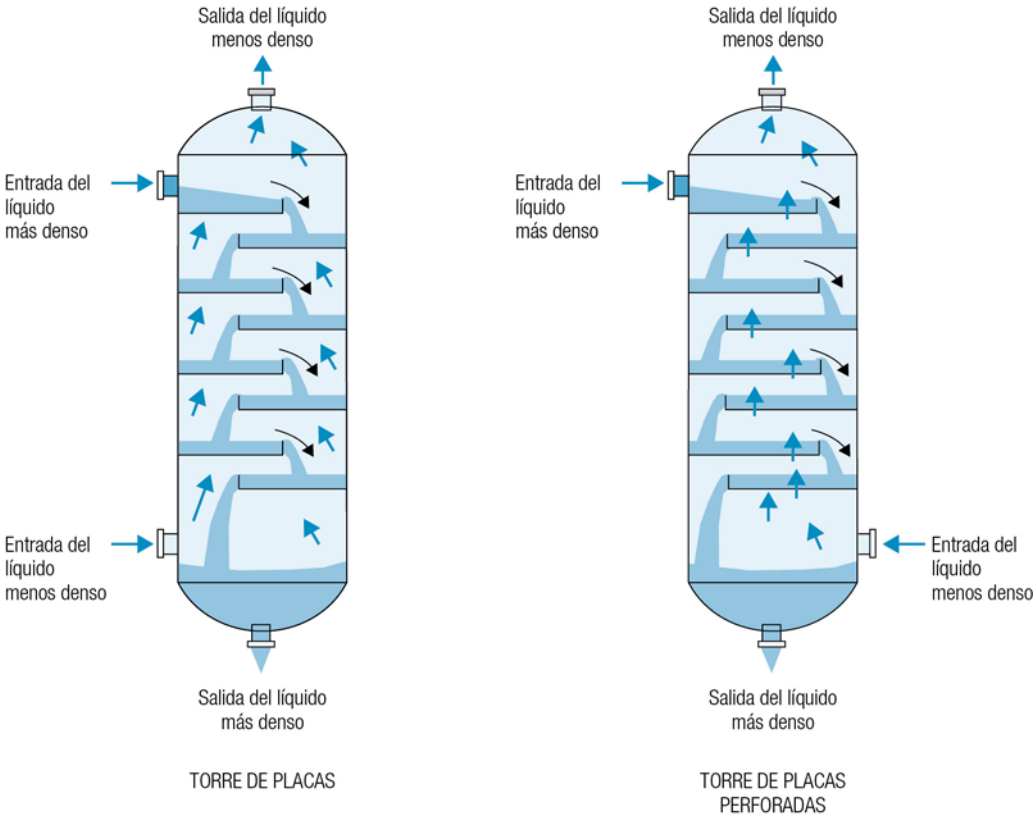


FIGURA 9.9 Extractores de torres de placas perforadas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

$$A\,(X_0 - X_1) = B\,(Y_1 - Y_0)$$

$$A\,(X_0 - X_1) = -B\,(Y_0 - Y_1)$$

$$(Y_0 - Y_1) = -A/B\,(X_0 - X_1)$$

Esta última ecuación es la ecuación de una recta que pasa por dos puntos y de pendiente −A/B, lo cual gráficamente se muestra en la figura 9.10.

Si hacemos un segundo contacto, partimos de la solución parcialmente extraída y de disolvente puro, es decir:

- Solución: A (mL), X_1 (g) de fármaco disuelto → A (mL), X_2 (g).
- Líquido extractor: B (mL), Y_0 (g) de fármaco disuelto = 0 → B (mL), Y_2 (g).

La ecuación sería: $(Y_0 - Y_2) = -\,A/B\,(X_1 - X_2)$; la pendiente sería la misma, luego tendríamos una segunda recta paralela a la primera y que daría X_2 e Y_2, tal como se muestra en la figura 9.11.

Para saber el número de contactos hasta obtener un determinado X_n podríamos gráficamente ir representando rectas hasta llegar al valor deseado. Tenemos que considerar que si cambiamos de volumen de líquido extractor, la pendiente de la recta se vería afectada, pero la intersección siempre sería en la curva de reparto.

TRATAMIENTO MATEMÁTICO

Es una aproximación, no es lo real como el tratamiento gráfico, puesto que aquí asumimos que los líquidos son totalmente inmiscibles y que, por lo tanto, el coeficiente de reparto se mantiene constante. Ahora cambiamos la nomenclatura, con lo que tendríamos:

- Solución 1: A (mL), X_0 (g) de fármaco disuelto.
- Líquido extractor 2: B (mL), es solvente puro, luego la cantidad de fármaco disuelto = 0.

Tras un primer proceso de extracción, la situación sería la siguiente:

- Solución 1: A (mL), X_1 (g) de fármaco disuelto o fármaco remanente.
- Líquido extractor 2: B (mL), $X_0 - X_1$ (g) de fármaco disuelto que hemos extraído.

Por lo tanto, el coeficiente de reparto del fármaco en el extractor respecto al líquido inicial sería:

$$K_{R\ 2:1} = \frac{C_2}{C_1} = \frac{{}^{(X_0 - X_1)}/_{B}}{{}^{X_1}/_{A}}; \quad K_{R\ 2:1} {}^{X_1}/_{A} = {}^{(X_0 - X_1)}/_{B}$$

$$B\,K_{R\ 2:1}\,X_1 = A\,X_0 - A\,X_1$$

$$B\,K_{R\ 2:1}\,X_1 + A\,X_1 = A\,X_0$$

$$X_1\,(BK_{R\ 2:1} + A) = A\,X_0$$

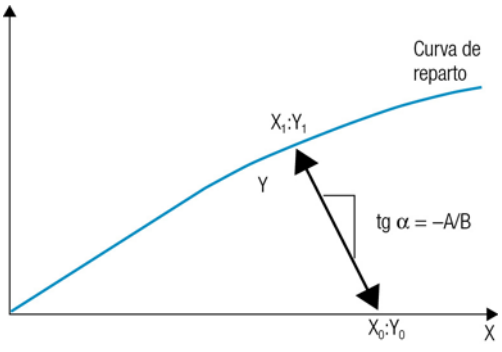


FIGURA 9.10 Tratamiento gráfico 1.

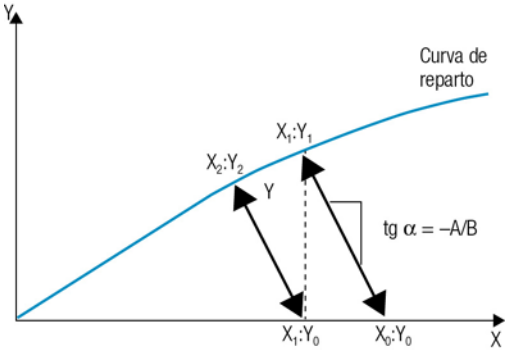


FIGURA 9.11 Tratamiento gráfico 2.

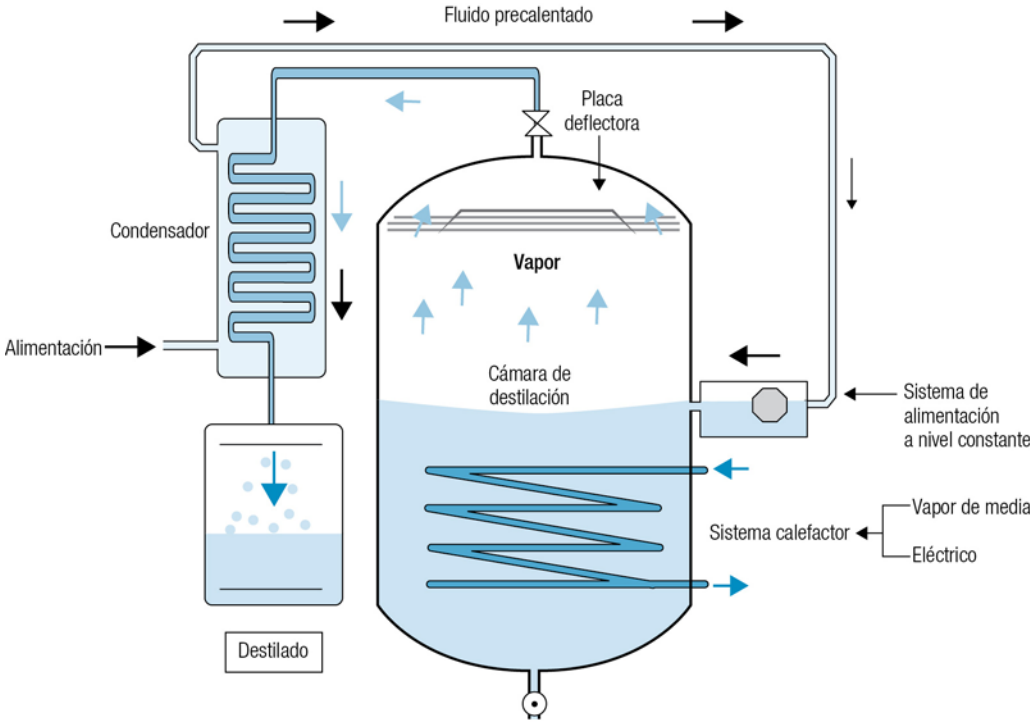


FIGURA 9.12 Destilación convencional.

$$X_1 = X_0\, A/(BK_{R\ 2:1} + A)$$

$$X_1 = X_0 \frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1}$$

Si hacemos un segundo contacto, partimos de la solución parcialmente extraída y de disolvente puro, es decir:

- Solución 1: A (mL), X_1 (g) de fármaco disuelto → A (mL), X_2 (g).
- Líquido extractor: B (mL), 0 (g) de fármaco disuelto → B (mL), $X_1 - X_2$ (g).

$$X_2 = X_1 \frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1}$$

Despejando X_1, calculado anteriormente, tendríamos:

$$X_2 = X_0 \frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1} \quad \frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1}$$

Si hemos mantenido constante el volumen del líquido extractor, esta ecuación podría resumirse como:

$$X_2 = X_0 \left(\frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1}\right)^2$$

O, en general, para n extracciones:

$$X_n = X_0 \left(\frac{1}{K_{R\ 2:1}{}^{B}/_{A} + 1}\right)^n$$

EXTRACCIÓN LÍQUIDO-LÍQUIDO ENTRE LÍQUIDOS MISCIBLES: DESTILACIÓN

La destilación es una operación básica mediante la cual se consigue separar líquidos miscibles en función de sus diferentes presiones de vapor. De esta manera, aplicando la energía necesaria para ir alcanzando de manera fraccionada el calor latente de vaporización de cada líquido,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

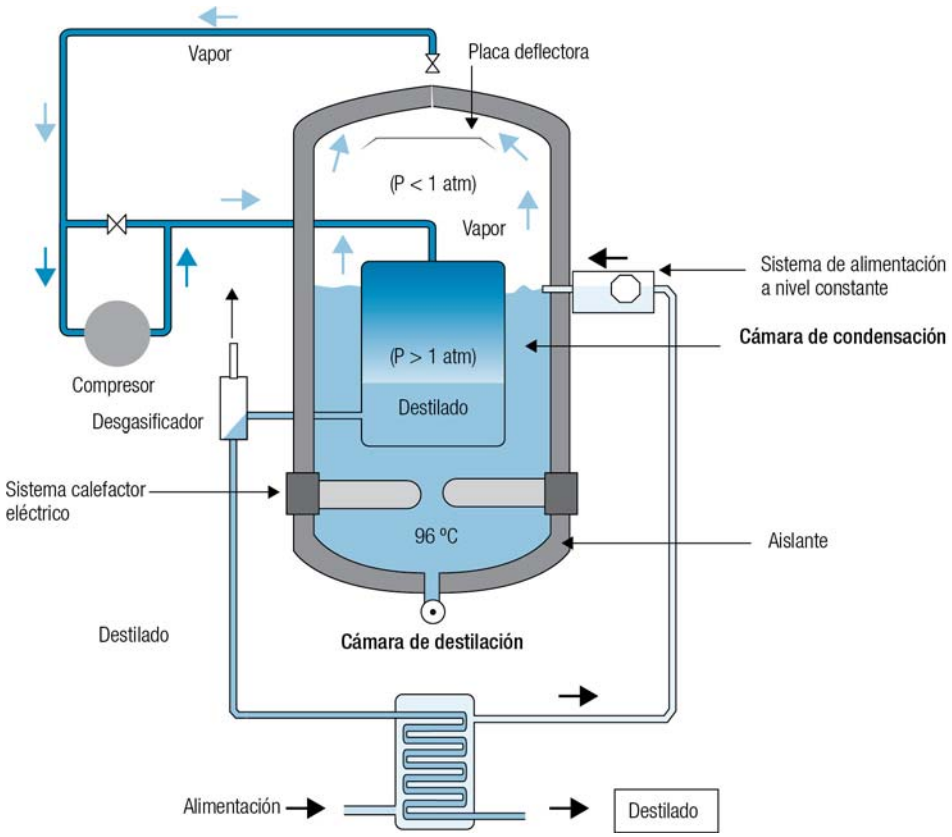


FIGURA 9.13 Destilación a presión reducida.

se puede ir evaporando cada componente de una mezcla y recogerlos de manera fraccionada mediante condensación. Esta técnica, aunque normalmente aplicada a mezclas de líquidos miscibles, también es posible aplicarla a líquidos inmiscibles.

Destilación convencional

El líquido a destilar entra en el equipo por la parte externa de un condensador enfriando el líquido que circula en su interior (fig. 9.12). Por lo tanto, roba calorías y accede a la cámara de destilación precalentado a través de un sistema de alimentación de nivel constante. Ya en el interior de la cámara de destilación, es calefactado hasta la temperatura de ebullición y el gas es recogido en la parte superior y conducido al condensador, donde se refrigera y pasa a estado líquido. Es frecuente que en este proceso se busque obtener el destilado en lugar de la separación de mezclas de líquidos.

Destilación a presión reducida

El líquido a destilar accede a la cámara de destilación de la misma manera que en un destilador convencional, es decir, accede al equipo por la

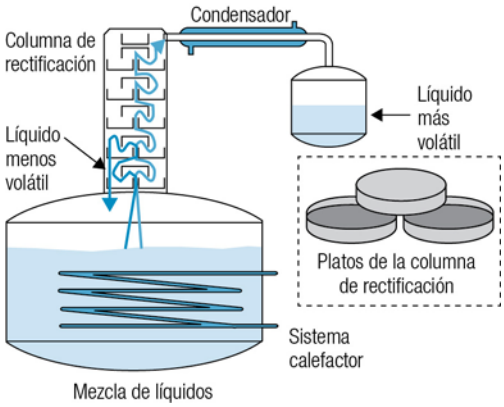


FIGURA 9.14 Destilación fraccionada o por rectificación.

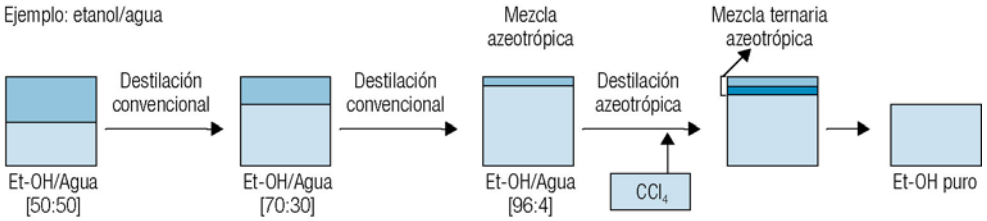


FIGURA 9.15 Destilación azeotrópica.

parte exterior de un condensador y alcanza el interior de la cámara de destilación a través de un sistema de boyas. La diferencia es que la cámara de destilación está conectada a un sistema de vacío que provoca una disminución de la presión en el interior y, a su vez, incrementa la presión de una cámara situada en el interior de la cámara de destilación, denominada cámara de condensación. Por lo tanto, al realizarse la evaporación a vacío, no es necesario alcanzar temperaturas demasiado elevadas para que el líquido evapore. Una vez en estado gaseoso es introducido a presión en la cámara de condensación, donde cambia de estado y se drena del equipo por la parte interior del condensador inicial (fig. 9.13).

Estos equipos son indicados en la extracción de sustancias termolábiles.

Destilación fraccionada o por rectificación

Son destiladores convencionales que incorporan columnas de rectificación en la zona de salida del vapor. Estas columnas tienen en su interior unos platos que modifican el recorrido del gas, haciendo que las sustancias más volátiles sean capaces de sortearlos, mientras que los menos volátiles chocarían con los platos, condensarían y caerían de nuevo a la cámara de destilación (fig. 9.14).

Destilación azeotrópica

Se usa cuando tenemos mezclas azeotrópicas, es decir, aquellas formadas por componentes miscibles de la misma presión de vapor. Así ocurre con el etanol en agua; por mucho que destilemos llegamos a la proporción 96:4 (etanol:agua), que ya no se puede purificar más, ya que los dos destilan a esa temperatura a esa proporción. El recurso del que disponemos es añadir tetracloruro de carbono, el cual forma una mezcla azeotrópica triple que tiene una temperatura de ebullición diferente, con toda la proporción de agua restante y una pequeña porción de etanol (fig. 9.15).

Destilación en corriente de vapor

Se usa para sustancias volátiles termolábiles, como es el caso de los aceites esenciales. En este dispositivo se genera vapor de agua que se hace borbotear en una caldera que contiene un fluido inmiscible con el agua.

El vapor de agua arrastraría el componente volátil a una temperatura inferior a su temperatura de ebullición. La mezcla de gases se fuerza a pasar a través de un condensador y se recogen ambos al estado líquido separados (fig. 9.16).

Destilación molecular

Se emplea para separar sustancias de elevado peso molecular y punto de ebullición próximo, como pueden ser vitaminas, ácidos grasos, etc.

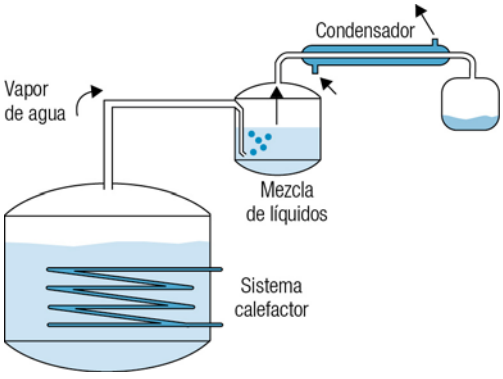


FIGURA 9.16 Destilación en corriente de vapor.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

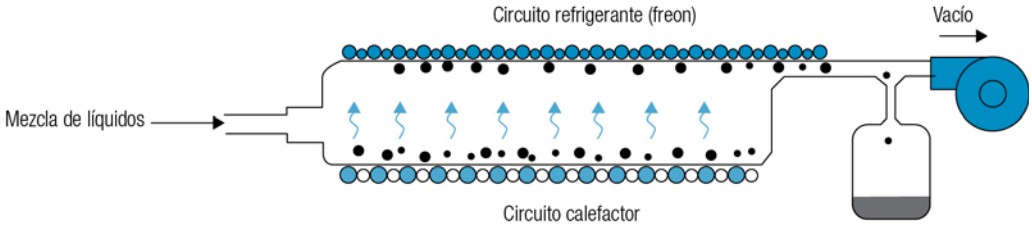


FIGURA 9.17 Destilación molecular.

El equipo consta de dos superficies metálicas muy próximas, una ligeramente calefactada y otra refrigerada. Al hacer pasar una mezcla a través de la calefactada y aplicar un elevado vacío, se va produciendo la ebullición molécula a molécula y se van condensando en la pared fría (fig. 9.17).

CAPÍTULO 10

Desecación y atomización

María Dolores Veiga Ochoa y Manuel Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN

Desde un punto de vista galénico, la desecación puede definirse como una operación básica farmacéutica que consiste en la eliminación total o parcial de la humedad que posee un cuerpo sólido. Constituye una operación de gran importancia en Tecnología Farmacéutica, ya que contribuye a la consecución de diversos objetivos como mejorar la estabilidad del producto (física, química o microbiológica) o facilitar su manejo y propiedades reológicas. Además, es una operación intermedia en la elaboración de diversas formas farmacéuticas, como, por ejemplo, granulados obtenidos por vía húmeda o comprimidos o cápsulas obtenidos a partir de estos.

La definición dada podría solaparse en muchos aspectos con el concepto de concentración por evaporación. En la tabla 10.1 se muestran las principales diferencias entre ambos procesos. Mientras que en los procesos de concentración por evaporación se eliminan importantes cantidades de disolventes volátiles obteniendo una disolución o una suspensión concentrada, como es el caso de los diversos tipos de preparaciones extractivas, en la desecación se produce una transferencia de vapor de agua desde un sólido al aire que lo rodea mediante un mecanismo de arrastre y se obtiene así un producto sólido al que se le ha eliminado total o parcialmente su contenido en agua. En general existen tres modalidades de desecación:

1. *Desecación convencional:* por arrastre de agua en corriente de aire más o menos caliente, dependiendo de la termolabilidad del producto a desecar.
2. *Atomización:* proceso especial de eliminación de agua para productos termolábiles mediante exposición del material, dispersado en gotículas, en una corriente de aire muy caliente durante tiempos muy cortos. Se describirá brevemente al final de este capítulo.
3. *Liofilización:* eliminación del contenido total de agua de un sólido previa congelación y aplicación de alto vacío. Indicado para productos termolábiles. Por su complejidad, se trata en un capítulo específico de esta obra.

ESTÁTICA DEL SECADO: HIGROMETRÍA O PSICROMETRÍA

En función de lo expuesto anteriormente, podemos concluir que la desecación consiste en un proceso de transferencia de vapor desde un sólido húmedo al gas que lo rodea en función de la presión de vapor del agua del sólido, del contenido en humedad del aire y del aporte de energía, que condiciona la temperatura del aire (parámetro de gran importancia, como veremos en los apartados siguientes). Cuando la presión de vapor delagua contenida en el sólido es menor que la del agua contenida en el aire, se producirá una evaporación de agua del sólido y la desecación hasta que las presiones de vapor se igualen. Por lo tanto, para comprender este proceso es necesario estudiar el contenido en humedad del aire y los posibles tipos de comportamiento de un sólido frente a la humedad. La higrometría o psicrometría consiste en el estudio del equilibrio entre estos procesos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 10.1 Diferencias entre un proceso de concentración por congelación o evaporación y un proceso de desecación

Método de eliminación de disolventes	Tipo de proceso	Temperaturas de trabajo	Producto final obtenido
Concentración	Profundo *(en toda la masa)*	Extremas *(muy bajas → congelación) (muy altas → evaporación)*	Disoluciones o suspensiones *(> cantidad de solvente que de soluto)*
Desecación	En superficie *(por arrastre de aire)*	Intermedias *(40-60 °C)*	Sólidos *(< cantidad de solvente que de soluto)*

Humedad: conceptos básicos

En general, hablamos de «humedad» refiriéndonos a la cantidad de agua que acompaña a una sustancia seca. Si nos centramos en la humedad de un gas y en nuestro contexto, hablaríamos de «estado higrométrico del aire». Sin embargo, el contenido en humedad de un aire puede expresarse de diversas formas utilizando distintos parámetros. El primer concepto que hay que tener claro es que «la capacidad de absorción de agua depende de la temperatura del aire». Así, un aire caliente será capaz de contener una cantidad de vapor de agua muy superior a la que contiene ese mismo aire cuando se enfría. Este hecho provoca, por ejemplo, fenómenos tan cotidianos como el vaho de los cristales en invierno, por la diferencia de temperaturas entre el interior y el exterior. El aire caliente, que contiene gran cantidad de vapor de agua, contacta con los cristales fríos y al disminuir su temperatura pierde capacidad de absorción de humedad, deshaciéndose de la que le sobra por condensación, la cual queda depositada en el cristal en forma de gotículas. En la tabla 10.2 se muestra el contenido máximo en humedad que puede contener el aire a diferentes temperaturas. Como podemos ver, el aire a 50 °C posee una capacidad de absorción de agua del orden de 7,5 veces más de la que posee el aire a 15 °C.

TABLA 10.2 Cantidad máxima de vapor de agua admitido por el aire seco en función de la temperatura

Temperatura (°C)	Contenido en humedad (g agua/m^3 aire)
10	9,39
15	12,70
20	17,00
40	30,00
50	95,00

Los valores que se muestran en la tabla 10.2 se expresan como cantidades absolutas de agua por metro cúbico de aire. Esta forma de expresar la humedad se conoce como «humedad absoluta» (HA). Si, por ejemplo, sabemos que la HA del aire es de 13 g/m^3 y no sabemos su temperatura ni la cantidad máxima capaz de absorber, este dato no nos proporciona demasiada información. De la misma forma que no es muy ilustrativo saber que en un cine había, por ejemplo, 130 personas. Sin conocer el aforo máximo de la sala, no podremos hacernos una idea de si la sala se encontraba más o menos llena. Nos sería más útil que nos dijesen que en la sala había un aforo del 85%. Del mismo modo, nos resulta mucho más valioso conocer la cantidad de agua que posee el aire pero expresada como porcentaje con respecto al máximo que podría contener a una cierta temperatura, es decir, con respecto a la que contendría ese aire al estado de saturación. Surge así el concepto de «humedad relativa» (HR). Así, si el aire del ejemplo anterior, con una HA de 13 g de agua/m^3 se encuentra a 20 °C, poseerá una HR del 76,5% con respecto a los 17 g/m^3 que tendría a saturación a esa temperatura (tabla 10.2). La HR nos da una idea mucho más aproximada del poder de desecación de ese aire. Es frecuente encontrar el término «estado higrométrico», que no es otra cosa que la HR expresada en tanto por uno. Así, el aire del ejemplo anterior tendría un estado higrométrico de 0,765.

Si en lugar de expresar la HA en unidades de masa de agua por volumen de aire la expresamos en número de moles, obtenemos la llamada

humedad absoluta molar (HM). Matemáticamente puede calcularse a partir de la siguiente expresión:

$$HM = \frac{n_v}{n_g} = \frac{P_v}{P_g} = \frac{P_v}{P - P_v} \qquad [10.1]$$

donde: n_v es el número de moles de vapor de agua y n_g expresa el número de moles de gas. Expresado en términos de presiones, P_v es la presión parcial del vapor de agua y P_g es la presión del gas. La HA se puede calcular a partir de la HM de la siguiente forma:

$$HA = \frac{M_v}{M_g} \times HM = 0,62 \times HM \qquad [10.2]$$

donde: M_V es el peso molecular del vapor de agua (18 g/mol) y M_g es el del aire (que se asume adopta un valor medio a efectos prácticos de 29 g/mol).

Si expresamos la HR como el cociente entre número de moles de vapor n_v con respecto al número de moles que tendría a saturación n^s_v, obtendríamos la siguiente ecuación:

$$HR = \frac{n_v}{n_v^s} = \frac{P_v}{P_v^s} \qquad [10.3]$$

Combinando las tres ecuaciones anteriores, obtenemos la relación matemática entre HA y HR:

$$HA = 0,62 \times \frac{P_v}{P - P_v} = 0,62 \times \frac{HR \times P_v^s}{P - HR \times P_v^s} \qquad [10.4]$$

Por lo tanto, conociendo la presión de vapor a saturación podemos calcular la HA a partir de la HR, y viceversa, a una presión determinada. Esta presión a vapor a saturación es función de la temperatura y puede calcularse con la siguiente expresión:

$$\ln \frac{P_v^s}{P_v^o} = \frac{\Delta H}{R} \times \left(\frac{1}{T^o} - \frac{1}{T^s} \right) \qquad [10.5]$$

siendo ΔH la entalpía de vaporización del agua (9717,8 cal/mol) y R la constante de los gases perfectos (1,987 cal/°K·mol). Cuando la $P_v{}^o$ a la presión ambiental es 1 atm, T^o, la temperatura de ebullición del agua, es 373 °K.

Cuando tenemos un aire con un cierto contenido en vapor de agua, este puede ser definido a partir de los parámetros «presión», «temperatura» y «humedad» (expresada en alguna de las formas que acabamos de describir). Teniendo en cuenta que cuanto mayor es la temperatura del aire, mayor es su capacidad de captación de agua, representamos la cantidad máxima de vapor de agua que contiene un aire saturado (esto es, HR del 100%) en función de la temperatura, y obtenemos una gráfica como la que se muestra en la figura 10.1. Como podemos observar, a una temperatura de 30 °C, el aire puede contener como máximo en torno a 0,03 kg vapor/kg, mientras que a 50 °C su capacidad aumenta hasta casi 0,10 kg vapor/kg. Hemos obtenido así lo que se conoce como un «diagrama psicrométrico». En el mismo gráfico se ha representado también la cantidad de vapor que contiene el aire cuando se encuentra al 50% de su capacidad (esto es, con una HR del 50% o un estado higrométrico de 0,5). Así, si fijamos la temperatura a 30 °C, tenemos marcados tres puntos en el gráfico: si la HA es de 0,015 kg vapor/kg aire, estaríamos ante un aire semisaturado. Si el contenido en humedad fuese de 0,03 kg vapor/kg aire, nuestro aire estaría en un estado de saturación total. Si el contenido en agua de nuestro aire a esa temperatura fuese mayor, por ejemplo el punto de 0,05 kg vapor/kg aire, realmente nos encontraríamos en una zona inestable. En efecto, toda la zona marcada en gris nos indica un área por encima de la línea de saturación en la que el agua no se encuentra en forma de vapor sino en forma líquida, dando lugar a gotículas en suspensión. Es el fenómeno de la niebla.

En realidad, una carta psicrométrica no es tan sencilla como la que se muestra en la figura 10.1. La manera de confeccionar estos diagramas es representando las isolíneas de presión de vapor a saturación a cada temperatura en función de la presión de vapor, a partir de la ecuación 10.5, descrita anteriormente. En la figura 10.2 se muestra un diagrama psicrométrico a una presión de 1 atm y representando sobre los mismos ejes las isolíneas correspondientes a diversos grados de saturación. Cada isolínea se corresponde, por lo tanto, con una HR y en el gráfico se observa la P_v^s en el eje Y de la izquierda y la HA en el eje Y de la derecha.

En la figura 10.3 se muestra una carta psicrométrica que se diferencia de la anterior en que aquí aparecen otro tipo de líneas, marcadas en negro, conocidas como «líneas de refrigeración adiabática». Estas líneas se calculan a

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

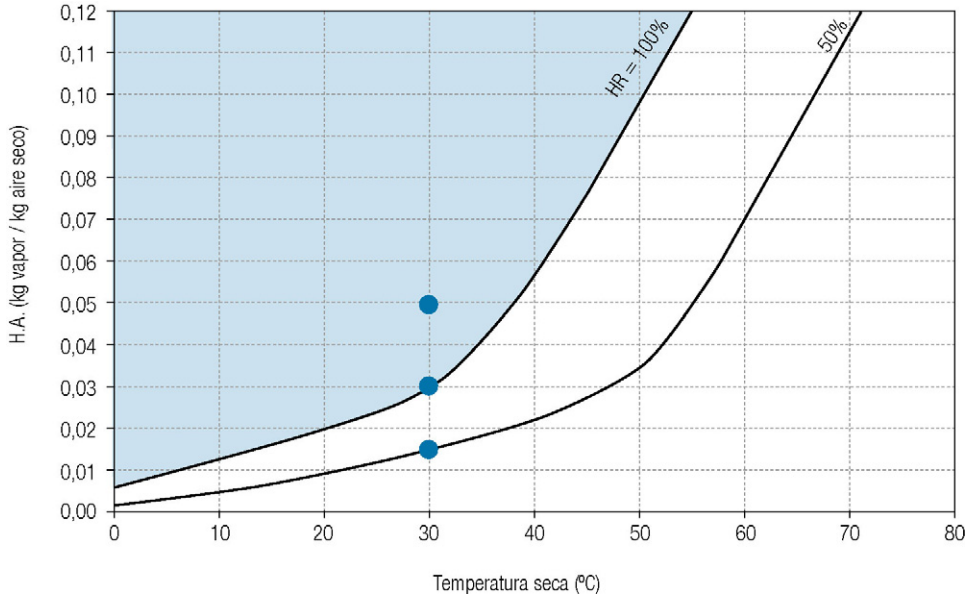


FIGURA 10.1 Evolución gráfica del contenido en humedad de un aire saturado (expresado como HA en kg de vapor / kg de aire seco) con respecto a la temperatura a una presión de 1 atm. Sobre los mismos ejes, humedad absoluta (HA) del aire al 50% de saturación.

partir de diferentes temperaturas de aire seco y de un aire húmedo. Como podemos observar, por cada punto del diagrama pasa una línea inclinada de temperatura húmeda y una línea vertical correspondiente a la temperatura seca.

Existen varias formas de determinar la humedad del aire utilizando las cartas psicrométricas. Una de ellas consiste en la «utilización de un termómetro seco y un termómetro húmedo» (fig. 10.4, izquierda) cuyo bulbo se encuentra

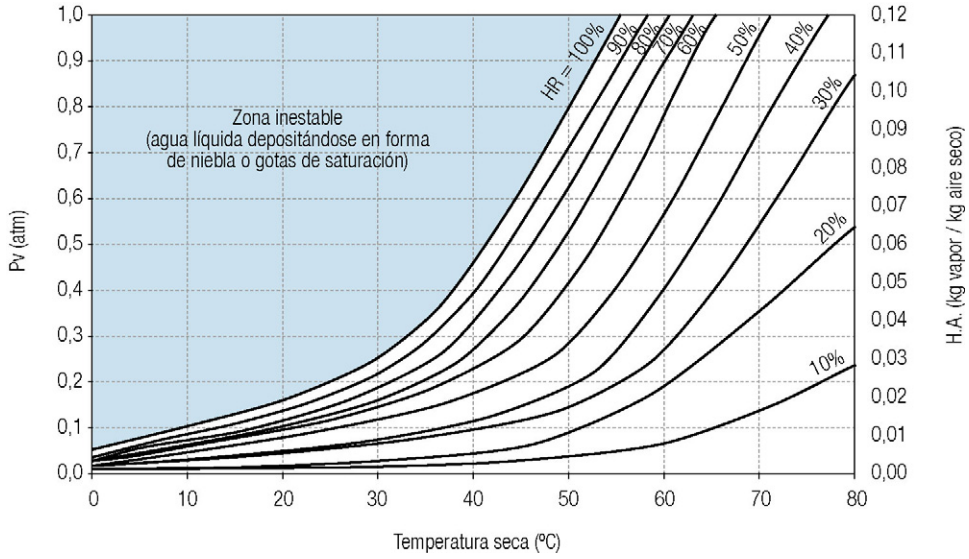


FIGURA 10.2 Diagrama psicrométrico representado las isolíneas de P_v^s a cada temperatura a una presión de 1 atm, según la humedad relativa (HR).

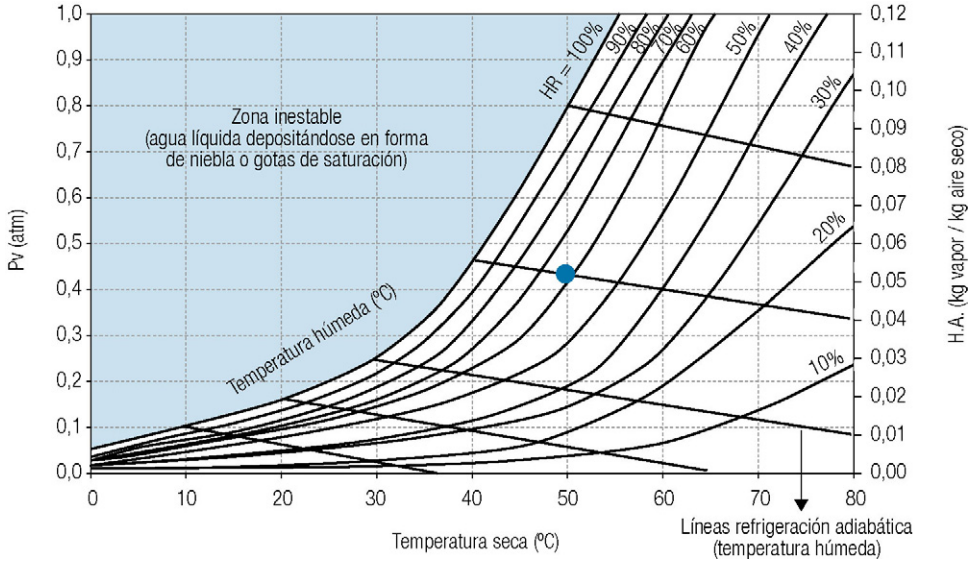


FIGURA 10.3 Diagrama psicrométrico completo que incluye las isolíneas de refrigeración adiabática.

rodeado de un material poroso empapado en agua. Al comenzar a evaporarse el agua del material poroso, se enfría el termómetro y logramos que el aire que se encuentra en torno al bulbo sea un aire saturado. Llevando las temperaturas medidas al diagrama, podemos definir completamente nuestro aire problema. Por ejemplo, el aire que se encuentre en el punto marcado en la figura 10.3 presentaría una temperatura seca de 50 °C y una temperatura húmeda de 40 °C, lo que llevado a la carta nos indicaría una HR del 60%, que se correspondería con una HA de 0,05 kg vapor/kg aire. Observamos que ambas temperaturas (húmeda y seca) coinciden cuando el aire está saturado (HR del 100%).

Otra manera de calcular el estado higrométrico del aire consiste en la determinación del llamado «punto de rocío». En la figura 10.4 (derecha) se ilustra este ensayo. Básicamente, partimos de un aire problema que mantenemos en un espacio cerrado en cuyo interior existe un termómetro con un espejo o placa metálica adherida al bulbo. Si registramos la temperatura inicial (seca) y empezamos a enfriar progresivamente la cámara que contiene el aire problema, este irá perdiendo progresivamente capacidad de

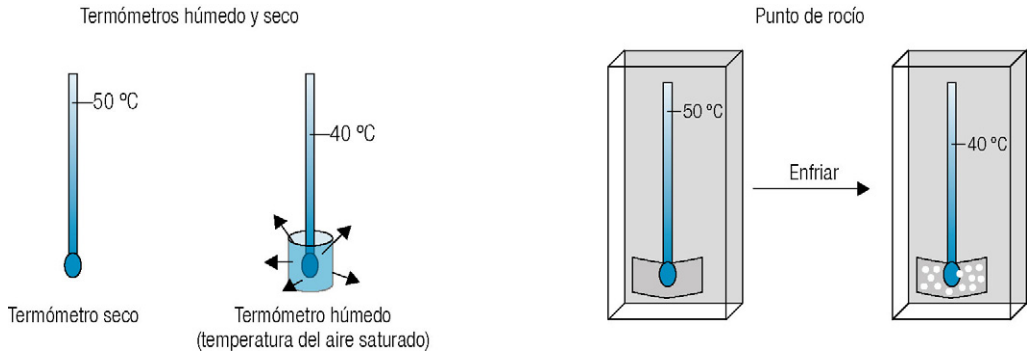


FIGURA 10.4 Ejemplo de determinación del estado higrométrico de un aire mediante el método del termómetro húmedo y mediante el punto de rocío.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

absorción de agua, por lo que llegará un momento en el que se saturará. Esto puede visualizarse fácilmente porque empezarán a formarse gotas de condensación en el espejito inferior, empañándolo. Llevando ambas temperaturas al diagrama psicrométrico podremos determinar la humedad del aire.

Existen otras formas de calcular el estado higrométrico del aire, como son el «método gravimétrico», haciendo pasar un cierto volumen de aire a través de una sustancia desecante y determinando la ganancia de peso de esta. Lo más utilizado hoy en día son los «termohigrómetros electrónicos», que miden la humedad del aire en función de cambios en la resistencia al paso de corriente eléctrica, determinando la impedancia.

Comportamiento de un sólido frente a la humedad

En el contexto que nos ocupa, la psicrometría estudia la humedad del aire en sus diferentes formas. Otra de sus facetas consiste en estudiar los posibles comportamientos de un cuerpo sólido expuesto frente a un aire con un cierto grado de humedad. Según esto, podemos clasificar los cuerpos sólidos con arreglo a las siguientes categorías:

1. *Sólidos solubles:* aquellos que absorben agua del aire que les rodea y se disuelven en ella, dando lugar a disoluciones saturadas en la superficie del sólido o llegando incluso a disolverse totalmente siguiendo la ley de Raoult. Un ejemplo de este comportamiento lo constituye la sosa. En efecto, cuando la presión de vapor del agua es superior a la presión de vapor de la solución saturada formada, el sólido absorbe agua. Según la ley de Raoult antes mencionada, la presión de vapor de la solución saturada formada siempre será menor que la del solvente puro (agua). Este desequilibrio provoca un fenómeno de absorción de agua y disolución del sólido en esta, conocido como «delicuescencia».
2. *Sólidos insolubles:* aquellos que no se disuelven en el agua ambiental. Aquí tenemos dos posibilidades:
   a. *Sólidos húmedos:* cuerpos que tienden a ceder agua al aire seco que los rodea hasta alcanzar su humedad en equilibrio con el ambiente.
   b. *Sólidos higroscópicos:* cuerpos que tienden a absorber agua del aire húmedo que los rodea hasta alcanzar su humedad en equilibrio con el ambiente.

Cabe reseñar que en las materias primas de uso farmacéutico, el comportamiento higroscópico es bastante frecuente, lo que nos obliga a trabajar con ciertas precauciones al manipular numerosos excipientes y principios activos, envasándolos de manera adecuada para evitar su exposición en lo posible a la humedad del aire.

Cuando hablamos de humedad del sólido en sentido general, nos conviene hacer una serie de distinciones para definir diferentes tipos de humedad de una manera más precisa:

- *Humedad total:* masa total de agua expresada por unidad de masa de sustancia seca.
- *Humedad de equilibrio:* la que alcanza un cuerpo insoluble cuando, expuesto al contacto con aire que posee una cierta HR, iguala la presión de vapor del agua que contiene con la del vapor de agua del aire. Esta humedad de equilibrio depende, por lo tanto, de la HR del aire que rodea al sólido y de la naturaleza de cada material. En la figura 10.5 se muestra la relación gráfica que existe entre la humedad de equilibrio de un sólido y la HR del aire. Estos gráficos se conocen como «curvas de equilibrio». En la figura 10.5, y representadas sobre los mismos ejes, se muestran las curvas de equilibrio correspondientes a dos materiales distintos (A y B). Como podemos observar, el material A es mucho menos higroscópico que el B, ya que el contenido de humedad que capta (eje horizontal) es mucho menor, es decir, es menos sensible a la humedad

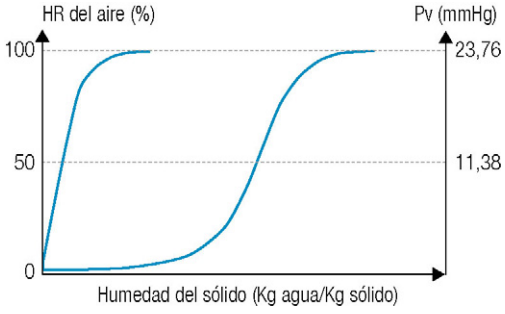


FIGURA 10.5 Curvas de equilibrio de captación de agua de dos materiales (A y B) a 25 °C.

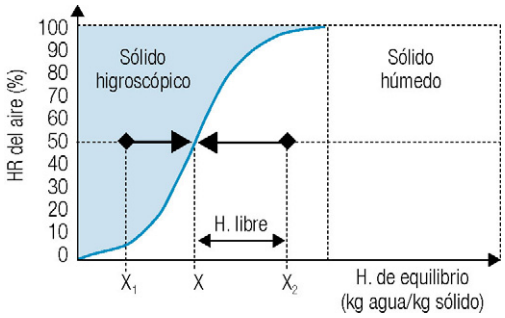


FIGURA 10.6 Representación de los distintos tipos de humedad de un sólido a partir de su curva de equilibrio.

ambiental. Muchas drogas de origen vegetal presentan un perfil de captación de agua similar al B.

- *Humedad libre:* cantidad de agua que puede perder el sólido en contacto con aire por un proceso de desecación. En la figura 10.6 se muestra una curva de equilibrio en la que se representa esta humedad. Como podemos observar, para un cierto valor de HR ambiental, si la humedad de equilibrio de un cierto material es X, si posee una humedad mayor X_2, la diferencia entre X y X_2 se corresponde con la humedad libre. Por lo tanto, la humedad total es la suma de la humedad en equilibrio más la humedad libre. A efectos prácticos, en el contexto de la desecación, estos gráficos nos aportan una valiosa información. Como podemos observar en la figura 10.6, la zona sombreada a la izquierda de la curva de equilibrio nos define las condiciones en las que nuestro material se comportaría como un sólido higroscópico. Si, por ejemplo, expuesto a un aire de HR del 50% posee una humedad H_1, al ser inferior a la de equilibrio, el material tenderá a captar agua espontáneamente hasta alcanzar su humedad de equilibrio H.

Suponiendo que la curva de equilibrio de una cierta formulación en granulado es la que tenemos en la figura 10.6, y que queremos desecarlo desde una humedad X_2 hasta X_1, con lo visto hasta ahora, sabemos que sería inútil intentar eliminar agua por debajo de su humedad en equilibrio (X), ya que, aunque lo logremos, el material volverá a captar agua desde X_1 hasta X. La solución práctica a este problema es sencilla, y consiste en desecar nuestro material hasta X_1, disminuyendo además la humedad del aire a la que exponemos nuestra fórmula y envasando el granulado final en una atmósfera de HR inferior al 5%. De esta manera, nuestro material se encontraría en el equilibrio y, aun con una humedad tan baja, dejaría de comportarse como higroscópico.

DINÁMICA DEL SECADO

A partir de los conceptos definidos en psicrometría, nos centramos en el estudio de la velocidad de desecación. Nos interesa averiguar a qué velocidad se produce nuestro proceso y poder así calcular el tiempo necesario para alcanzar un determinado contenido en humedad. Esta es la base para los estudios conducentes a la implantación en fábrica de un proceso de desecación a escala industrial o a la optimización de los ya existentes.

En el secado existen dos procesos dinámicos simultáneos:

1. *Transferencia de energía:* conlleva el calentamiento del aire y de la muestra, provocando la evaporación del agua del sólido. Este proceso está muy condicionado por la superficie de contacto del sólido. Por lo tanto, procesos como la pulverización de la muestra, que conlleva un incremento de la superficie específica, se traduce en una mejora de la eficacia de transmisión térmica.
2. *Transferencia de materia:* transferencia de agua en dos fases: del interior del sólido hasta su superficie y desde la superficie al aire que lo rodea. A medida que disminuye el contenido en agua de un material pulverulento durante un proceso de desecación, podemos encontrar varias fases definidas por primera vez por Newitt et al en 1949. Estas fases se esquematizan en la figura 10.7. Como se puede observar, de un «estado goticular», definido porque las partículas se encuentran totalmente rodeadas de agua, pasamos a un «estado capilar», en el que los espacios llenos de agua comienzan a estrecharse. A partir de ahí, si seguimos desecando, alcanzamos un «estado funicular», en el que los puentes de agua entre partículas se estrechan, apareciendo ya huecos llenos de aire caliente, principalmente por capilaridad. El proceso culminaría con el llamado «estado pendular», eliminando una mayor cantidad de agua, principalmente por difusión. En esta situación las partículas quedan unidas por capilares de agua que les

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

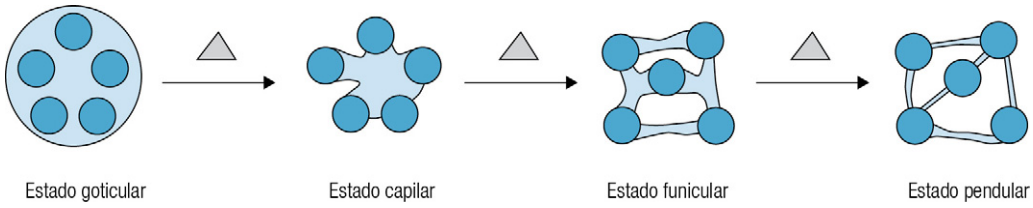


FIGURA 10.7 Diferentes estados del lecho pulverulento húmedo durante el secado, o fases de Newitt. Tomada de Pearse et al, 1949.

confiere un movimiento pendular. Sobrepasar este estado puede traducirse en el incremento de la temperatura de la muestra y su posible deterioro y/o carbonización.

Estudiamos el proceso de secado y sus fases desde el punto de vista gráfico y matemático, con el fin de calcular el «tiempo eficaz de secado». Para ello, a partir de un determinado material y en unas condiciones operacionales definidas (equipo, temperatura, flujo de aire, cantidad y disposición de la muestra, etc.), vamos determinando por diferencia de peso la pérdida de agua en función del tiempo de desecación. Si representamos la humedad remanente del sólido en función del tipo de secado (fig. 10.8), observamos varios períodos bien definidos. Existe un primer «período de inducción» comprendido entre la humedad inicial X_o y una humedad X_1. Durante el tiempo transcurrido entre los puntos A y B de la gráfica, la velocidad del proceso no está aún bien definida. Se trata de un período de acomodación inicial del sólido a la desecación. Superada esa fase preliminar, el período comprendido entre los puntos B y C de las figuras 10.8 y 10.9 se conoce como «período antecrítico». En la figura 10.8 se observa una caída lineal de la cantidad de agua remanente del sólido, lo que se traduce en una velocidad constante, como se observa en la figura 10.9. Durante esta fase se elimina el agua de los enlaces entre partículas y sobre la superficie de estas. El punto C de ambas gráficas nos define el momento en el que se alcanza la eliminación de la humedad libre de la muestra y se conoce como «punto crítico del secado». La superación del punto crítico es fácil de detectar, ya que se traduce en la gráfica en una disminución de la velocidad (figs. 10.8 y 10.9, fases C → D → E). Esto se debe a que comienza la eliminación del agua desde el interior de las partículas y a la formación de costras superficiales formadas por material más seco, lo que dificulta la evacuación del resto de la humedad de la muestra. Desde el punto de vista práctico, interesa calcular el tiempo en el que se alcanza el punto crítico, siendo este el «tiempo eficaz de secado». Si observamos la gráfica de la figura 10.9, se representa simultáneamente la temperatura del

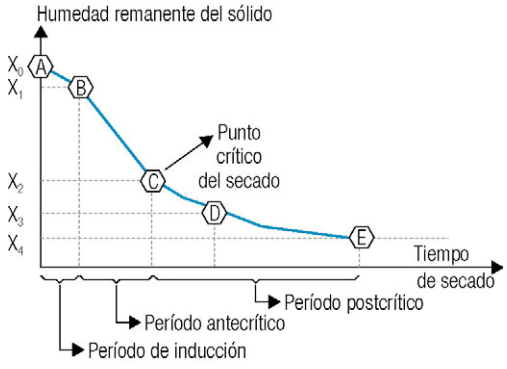


FIGURA 10.8 Gráfico dinámico del proceso de desecación, mostrando los diferentes períodos que comprende el proceso.

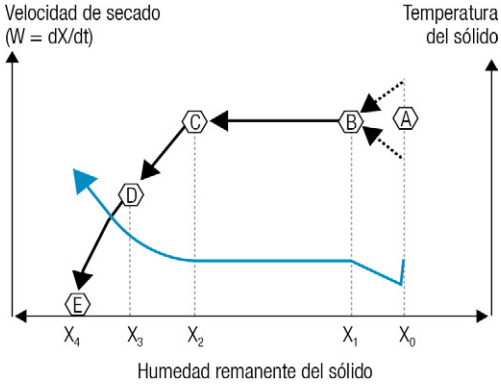


FIGURA 10.9 Relación gráfica entre velocidad de desecación y humedad remanente del sólido, relacionado con los mismos puntos representados en la figura 10.8.

sólido (curva gris) junto con la velocidad de secado. Vemos cómo superado el punto C empieza a calentarse el material de manera significativa, lo que podría ocasionar deterioros y carbonizaciones de la muestra sólida.

A partir del estudio gráfico descrito, nos interesa realizar un análisis matemático del proceso con el fin de calcular con precisión el tiempo eficaz de secado (t_c). Para ello, definimos la ecuación general de la velocidad de secado (W):

$$W = \frac{P}{A}\left(\frac{dX}{dt}\right) \qquad [10.6]$$

donde: P / A es la relación peso / área superficial de sólido seco y dX / dt es la variación instantánea de humedad. Como nos interesa conocer el tiempo, despejamos dt y nos queda:

$$dt = \frac{P}{A}\left(\frac{dX}{W}\right) \qquad [10.7]$$

Teniendo en cuenta que en el período antecrítico la velocidad W_C es constante, integramos la ecuación 10.7:

$$\int_0^t dt = \frac{P}{A \times W_C}\int_{X_2}^{X_1} dX \qquad [10.8]$$

El resultado final de despejar t_c nos proporciona la expresión que nos permite calcular el tiempo crítico de secado:

$$t_c = \frac{P}{A \times W_C}(X_1 - X_2) \qquad [10.9]$$

RECICLADO DEL AIRE DE SECADO

Muchos equipos desecadores utilizados a nivel industrial poseen sistemas de reciclado de aire según el cual el aire precalentado se pone en contacto con la muestra húmeda desecándola parcialmente. En lugar de expulsarse ese aire y usar una nueva masa de aire del exterior, el aire parcialmente cargado de humedad vuelve a calentarse y ponerse en contacto con la muestra. Aparentemente esto no tendría mucho sentido, ya que estamos aumentando el contenido en humedad del aire a cada paso de reciclado, lo que le restaría poder de desecación. El estudio del proceso en un diagrama psicrométrico nos hace comprender que esta idea no es del todo exacta.

En la figura 10.10 se muestra un ejemplo de desecación con reciclado de aire. En este ejemplo, el aire de entrada en el equipo desecador posee una temperatura de 20 °C y una HR del 80% (punto A). Si calentamos ese aire hasta 52 °C,

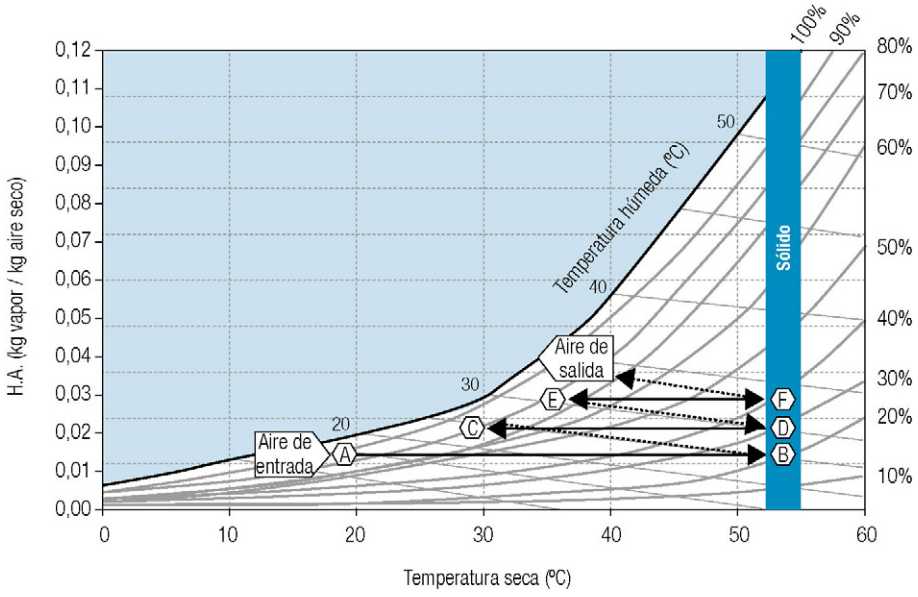


FIGURA 10.10 Carta psicrométrica en la que se describe el proceso de reciclado del aire de secado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

no se modifica el contenido de HA del aire, pero, al aumentar su capacidad de captación de agua, su HR disminuye hasta un 20% aproximadamente (punto B). Ese aire caliente contacta con el sólido captando parte de su humedad. Como aumenta el contenido en HA del aire, y además se enfría parcialmente al contactar con el sólido, alcanzamos el punto C siguiendo las isolíneas adiabáticas. Sin embargo, sólo se enfría hasta 30 °C para evitar que el aire tenga una HR mayor del 80%. Si recalentamos ese aire, para alcanzar los 52 °C, sólo tendremos que aumentar su temperatura en 22 °C (punto D). El salto térmico es ahora menor que si usásemos aire de entrada a 20 °C con el consiguiente ahorro energético. Al contactar de nuevo con la muestra, el aire capta más agua y se enfría, pero sólo hasta los 36 °C (punto E), con lo que el salto térmico del siguiente reciclado es aún menor. Por lo tanto, observamos que con incrementos de temperatura cada vez menores, vamos obteniendo aire con una HR lo bastante baja como para ser buen desecante.

Además del evidente ahorro energético, el reciclado de aire incorpora algunas ventajas adicionales, como la disminución del tiempo de desecación, al tardar menos en calentar el aire, y menor formación de costras debido a que el proceso es menos brusco. Además, los sistemas cerrados de reciclaje nos permiten eliminar muchos menos residuos de aire húmedo a la atmósfera, detalle importante cuando en la muestra pueda encontrarse la presencia de disolventes volátiles cuya eliminación a escala industrial puede plantear problemas medioambientales.

BALANCE MATERIAL DEL PROCESO DE DESECACIÓN

Para aplicar la ecuación de los gases perfectos ($P \times V = n \times R \times T$) al proceso de desecación, partimos de la ley de Dalton, descrita ya anteriormente en la ecuación 10.3, en virtud de la cual, el estado higrométrico del aire o la HR pueden expresarse como una relación entre la presión de vapor de agua del aire y la presión de vapor de agua del aire saturado, magnitudes a las que nos referiremos como f y f*, con el fin de simplificar las ecuaciones de trabajo.

$$e = \frac{P_v}{P_v^s} = \frac{f}{f^*} \qquad [10.10]$$

Despejando en la ecuación 10.10 la presión $f = e \cdot \times f^*$ y sustituyendo esto en la ecuación de los gases perfectos, obtenemos:

$$e \times f^* \times V = n \times R \times T \qquad [10.11]$$

La ecuación 10.11 debe ser completada, si tenemos en cuenta que R suele venir expresado en atm·L/°K·mol mientras que f* se expresa en mmHg. Además n, que es el número de moles de, en este caso, agua, puede expresarse como la relación entre el peso en gramos de agua (a) y su peso molecular (18 g/mol), con lo que la expresión anterior quedaría de la siguiente forma:

$$\frac{e^* f^* \times V}{760} = \frac{a}{18} \times R \times T \qquad [10.12]$$

Despejando a en la ecuación 10.12, obtenemos la manera de calcular los gramos de agua que contiene un volumen determinado de aire en función de su presión de vapor a saturación y de su temperatura:

$$a = \frac{V \times 18 \times e \times f^*}{760 \times R \times T} \qquad [10.13]$$

Por lo tanto, conociendo la temperatura y el estado higrométrico del aire de entrada y de salida en el equipo desecador, podemos calcular sus contenidos en agua a_e y a_s. La diferencia entre ambos es la cantidad de agua que se elimina de la muestra durante el proceso de desecación ($a_{\text{eliminada}}$). A partir de la ecuación 10.13 podemos obtener la fórmula general de trabajo:

$$a_{\text{eliminada}} = a_s - a_e = \frac{V \times 18}{760 \times R} \times \left(\frac{e_s \times f_s^*}{T_s} - \frac{e_e \times f_e^*}{T_e} \right) \qquad [10.14]$$

Con esta expresión, conociendo e, f^* y T del aire de entrada y de salida de nuestro equipo, podemos, por ejemplo, calcular la cantidad de agua que se elimina de nuestra muestra para un determinado volumen de aire, o bien podemos calcular el flujo de aire que debemos programar en nuestro desecador para eliminar una cierta cantidad de agua en un tiempo determinado. Las posibilidades prácticas de este planteamiento matemático a nivel industrial son, pues, muy extensas.

EQUIPOS DE DESECACIÓN

Existen numerosos tipos de equipos de desecación con aplicación en diversos tipos de procesos. En este apartado, destacaremos tan sólo los de uso más extendido en la industria farmacéutica.

Sistemas estáticos

Engloba este apartado a una serie de equipos en los que el producto se dispone sobre una superficie y permanece inmóvil. Son equipos ideales para la desecación de productos deformables o friables, como es el caso de numerosas formulaciones en forma de granulado. Destacan los «armarios desecadores de bandejas», como el que se muestra en la figura 10.11. El diseño más frecuente de estos equipos es aquel en el que el aire entra por la toma inferior y se calienta tras atravesar unas resistencias eléctricas. El aire caliente sube por la cámara central atravesando las bandejas en las que se dispone el material. Un sistema parecido es el de los «túneles desecadores». El fundamento es el mismo que en el caso anterior, pero aquí las bandejas van incorporadas sobre soportes móviles. La longitud del túnel y la velocidad de las bandejas, condicionan el tiempo de permanencia de la muestra dentro del equipo. En la figura 10.12 podemos observar un esquema de un túnel desecador de bandejas con un sistema de recirculación de aire que posibilita la existencia de zonas de secado en cocorriente y zonas en contracorriente, es decir, zonas en las que el aire se desplaza en la misma dirección que las bandejas con la muestra y zonas en las que el aire se desplaza en sentido contrario.

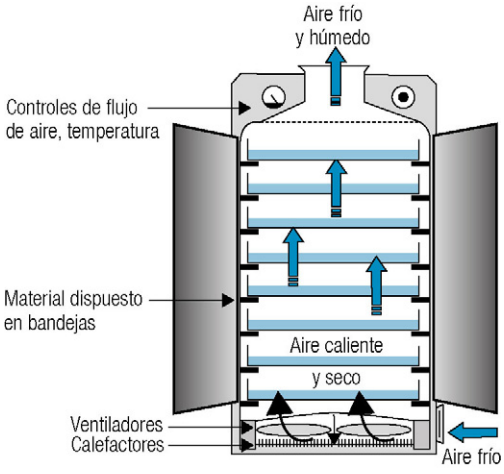


FIGURA 10.11 Esquema de un armario desecador de bandejas.

Aunque son sistemas que ocupan mucho más espacio que los armarios desecadores, presentan la ventaja frente a aquellos de poder trabajar en continuo, lo que tiene una especial relevancia en laboratorios de gran producción.

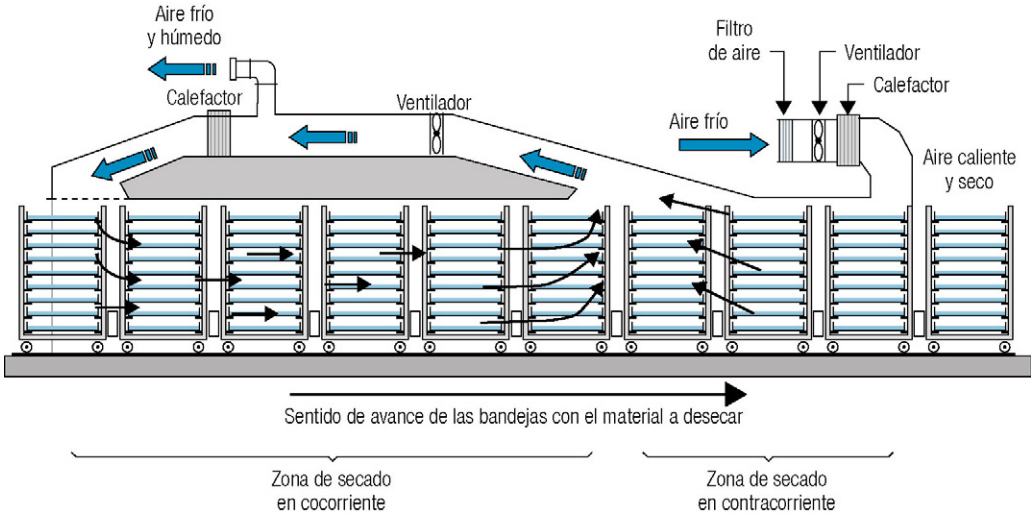


FIGURA 10.12 Túnel desecador de bandejas con zonas de secado en cocorriente y en contracorriente, merced a un sistema de recirculación de aire.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Sistemas dinámicos

Aquí se incluyen sistemas en los que la muestra es sometida a un movimiento durante el proceso de desecación, con lo que la superficie de contacto de sólido-aire es mucho mayor y la transmisión térmica es más eficaz. Esto hace que el tiempo de desecación se reduzca sensiblemente. La desventaja es que son equipos menos indicados para productos friables o deformables, en cuyo caso se recurriría a los sistemas anteriores. En este apartado, dentro del campo industrial farmacéutico destacan los «sistemas de lecho fluido». En la figura 10.13 se muestra un equipo de este tipo. Como puede apreciarse, el material a desecar es depositado en un contenedor móvil perforado por la zona inferior. Este contenedor se monta y se sella, merced a un sistema hidráulico, sobre una toma inferior que proporciona un flujo de aire caliente, con una presión suficiente para que las partículas se levanten en forma de suspensión. Encima del contenedor móvil va ensamblada una cámara de desecación que posibilita la expansión del lecho fluido de partículas en el aire caliente. Esta cámara está limitada por la parte superior con unos filtros de mangas que dejan escapar el aire húmedo pero no las partículas sólidas. Durante la desecación muchas de esas partículas pueden volverse más o menos pegajosas y quedar adheridas en los filtros de mangas, dando lugar a obturaciones y a pérdidas de producto. Esto se resuelve con un sistema sacudidor que, cada cierto tiempo, agita los filtros y el material adherido se despega, volviendo al lecho fluido. Estos equipos, además, son muy versátiles, ya que, realizando pequeñas modificaciones, se pueden usar para procesos de granulación, esferonización e incluso recubrimiento.

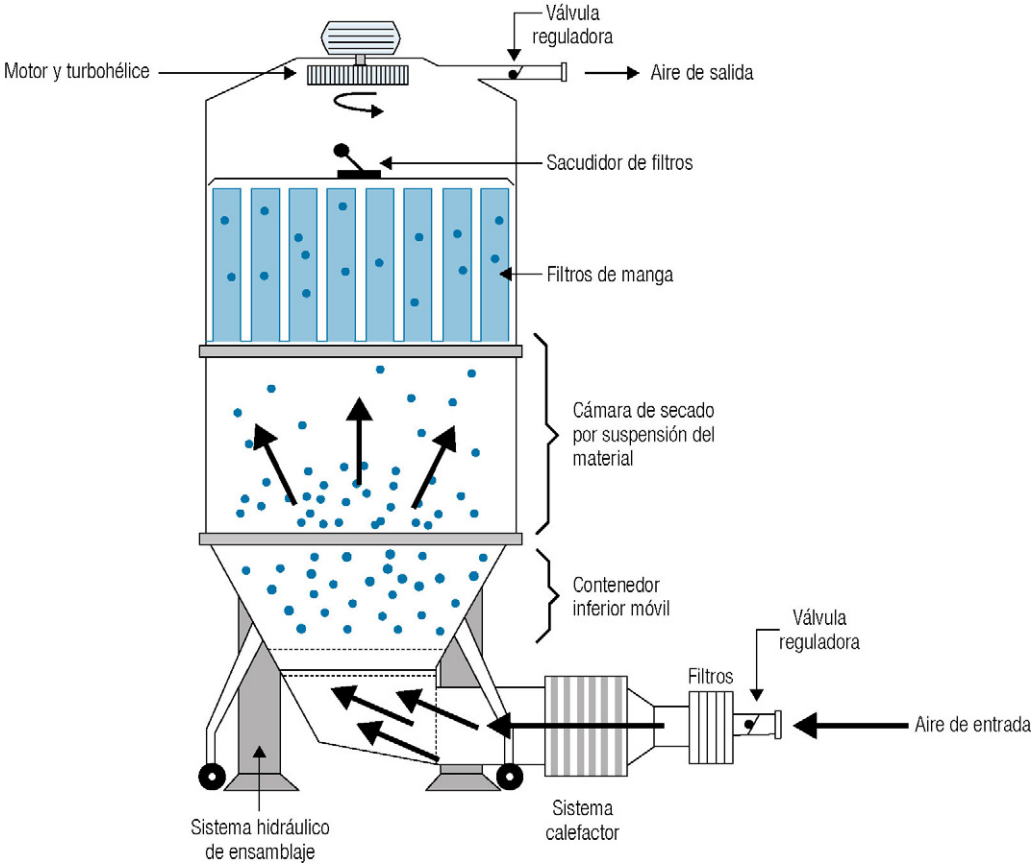


FIGURA 10.13 Desecador de lecho fluido.

ATOMIZACIÓN: CONCEPTOS BÁSICOS

La atomización es un proceso especial de desecación según el cual se parte de una solución o suspensión del material que se desea desecar y se nebuliza, formando un aerosol, que se pone en contacto con una corriente de aire caliente durante un corto período de tiempo, produciéndose la eliminación casi total del disolvente de una forma casi instantánea. Por este motivo, el nombre que recibe esta técnica en inglés es el de *«spray-drying»*, que podría traducirse por «desecación en aerosol».

Se trata de una técnica de desecación que presenta ciertas «ventajas» con respecto a los procesos convencionales por arrastre en aire caliente, anteriormente descritos:

- Proceso idóneo para la desecación de productos que sean termolábiles.
- Rapidez del proceso. Se puede completar una desecación de una forma eficaz en tiempos mucho más cortos.
- Producto final de estructura porosa, fácilmente reconstituible, y conservando su integridad física y química original.

La atomización, sin embargo, presenta algunos «inconvenientes» de carácter operacional, ya que se trata de una técnica compleja que requiere de personal especializado y equipamientos costosos. Además, los atomizadores a escala industrial son difíciles de limpiar y la validación de los procesos es complicada, ya que son muy diversos los parámetros a optimizar para cada proceso, como diámetro de gotículas al nebulizarlas, temperatura y flujo de aire, concentración de sólidos en el preparado líquido de partida, etc. Por otra parte, el producto final atomizado suele presentar muy baja densidad debido a su elevada porosidad, lo que, unido a su higroscopicidad, hace que la manejabilidad sea problemática.

EQUIPOS ATOMIZADORES

En la figura 10.14 se muestra el esquema general de lo que puede ser un equipo atomizador.

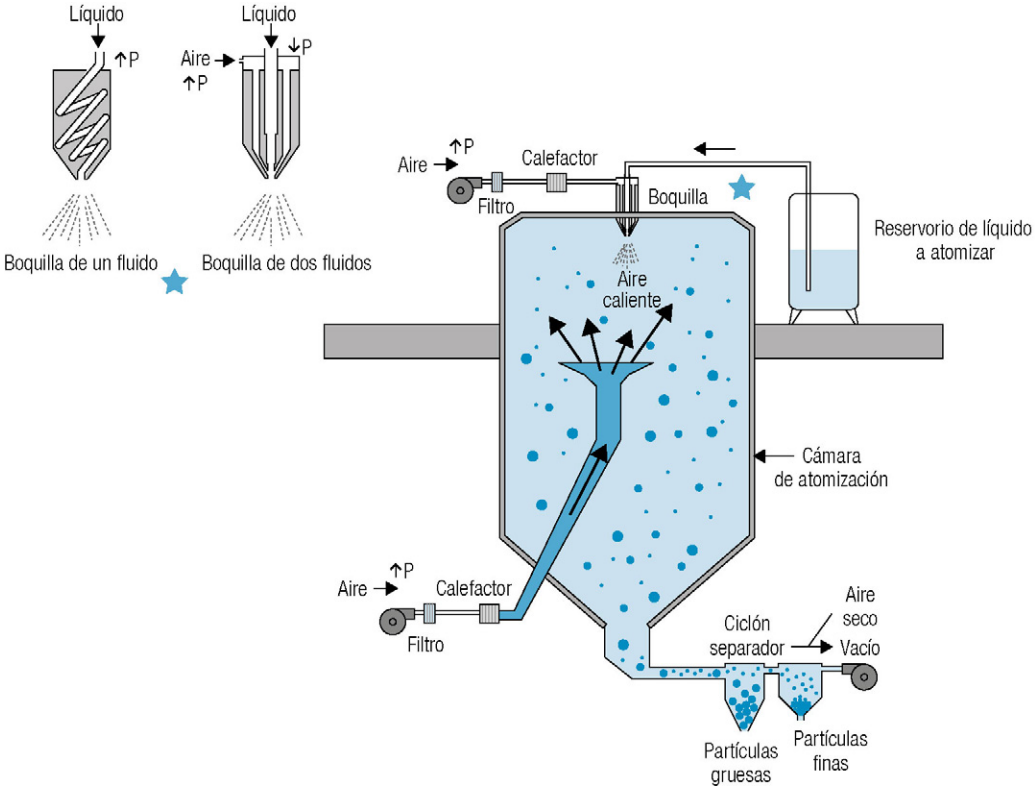


FIGURA 10.14 Esquema de un equipo atomizador dotado con boquilla neumática de dos fluidos y sistema de recogida de partículas por ciclón separador por tamaños.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Constan de una cámara de desecación o de atomización que suele ser de acero inoxidable y con forma troncocónica. Existe una gran versatilidad de tamaños, oscilando entre los grandes equipos que tienen alturas equivalentes a más de dos pisos, y los pequeños atomizadores a escala piloto con una cámara de desecación de apenas 1 m de altura. En estos casos, es frecuente encontrar cámaras de atomización fabricadas en vidrio.

La fuente de calor suele estar constituida por una corriente de aire caliente. Se suele producir por sistemas de calefacción eléctrica. El hecho de que el calor específico del aire sea mucho menor que el de vaporización del agua (a efectos prácticos se suele asumir que el Ce del aire es de 0,24 kcal/kg °C y el Cv del agua es 537 kcal/kg) hace que pequeñas cantidades de agua que se evaporen en la muestra provoquen un enfriamiento muy rápido del aire, con lo que el tiempo de contacto entre muestra a desecar y aire caliente es muy pequeño.

Los sistemas de nebulización de la muestra pueden ser diversos:

- Discos rotatorios centrífugos que giran a gran velocidad y sobre los que se deja caer la muestra líquida gota a gota para que salga despedida en gotas mucho más pequeñas dando lugar a un aerosol-niebla.
- Boquillas neumáticas como las que se muestran en esquema en la figura 10.14. Pueden ser de un fluido, en las que la muestra líquida es bombeada hacia el orificio de salida a elevada presión, o de dos fluidos, que incorporan un canal externo de bombeo de aire a presión que choca tangencialmente en el centro de la boquilla con el líquido, que es bombeado a baja presión por el canal central y sale en forma de aerosol.

CAPÍTULO 11

Liofilización

María Dolores Veiga Ochoa y Manuel Córdoba Díaz

FUNDAMENTOS DE LA LIOFILIZACIÓN

Fundamentos generales y fases del proceso

La liofilización es un sistema de desecación especial que consiste en la eliminación del agua contenida en un material mediante congelación y posterior sublimación del hielo formado. Por esto en inglés se denomina *«freeze drying»*. Al no elevarse la temperatura de la muestra, es un proceso que aporta múltiples ventajas en comparación con una desecación convencional, sobre todo cuando se van a procesar muestras termosensibles. Además, el producto final posee una humedad prácticamente nula y es fácilmente reconstituible cuando se le incorpora el agua eliminada. De hecho, ocupa el mismo volumen que el producto original, ya que lo que se hace es eliminar el agua sin afectar a la estructura. Todo esto confiere al producto una gran estabilidad, porque se evitan procesos hidrolíticos y se ralentiza la degradación por enzimas o microorganismos.

Cabe destacar, sin embargo, que la liofilización a escala industrial es un proceso lento y costoso, ya que necesita equipos muy robustos, potentes y, además, de gran precisión. Por ello se recurre a liofilizar un producto cuando es muy caro y su liofilización aporta una mejoría significativa en su estabilidad u otras propiedades. Es frecuente encontrar preparados parenterales de reconstitución extemporánea, como vacunas, etc., obtenidos por liofilización final. En la actualidad es un proceso en auge en farmacia por la incorporación al arsenal terapéutico de sustancias de origen biotecnológico que en un elevado porcentaje cumplen estas premisas.

Para comprender mejor el funcionamiento del proceso, conviene tener presente el diagrama de fases del agua y entenderlo como un mapa en el que se nos informa en qué estado se encuentra esta en función de la presión y la temperatura. Como podemos ver en la figura 11.1, el agua se encuentra en estado líquido en condiciones ambientales de presión y temperatura. A la presión de 1 atm, equivalente a 760 Torr o mmHg, el agua se congela a temperaturas inferiores a 0 °C y hierve (pasa a estado gaseoso) a partir de los 100 °C. Si partimos de una muestra a 25 °C como en el ejemplo de la figura 11.1, el proceso de liofilización transcurrirá por el camino que se indica, dando lugar a diferentes fases:

- *A → B: etapa de congelación.* Manteniendo la presión ambiente, se disminuye la temperatura de la muestra hasta asegurarnos que el contenido total de agua se ha congelado y forma un sólido con los demás componentes.
- *B → C → D: etapa de sublimación o desecación primaria.* Se hace vacío y disminuye la presión hasta un punto que se encuentra por debajo del punto triple del agua (0,008 °C y 4,58 Torr), así llamado porque en esas condiciones coexisten los tres estados de líquido, hielo y vapor. Una vez alcanzado el punto C, se aporta calor suficiente a la muestra y al atravesar la línea de sublimación, frontera a partir de la cual el hielo pasa directamente a gas sin pasar por el estado líquido, se alcanza el punto D. En estas condiciones de temperatura

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

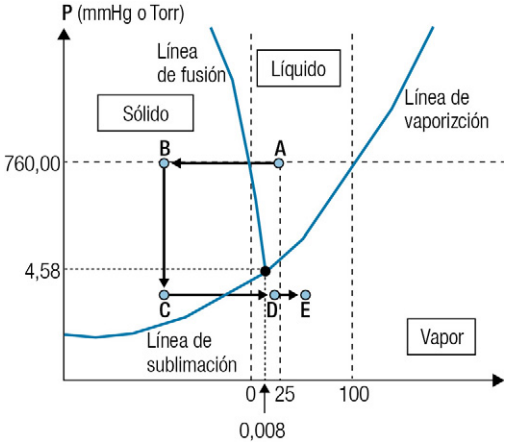


FIGURA 11.1 Diagrama de fases del agua que ilustra las etapas generales del proceso de liofilización: A → B, congelación; B → C → D, desecación primaria; D → E, desecación secundaria.

y presión al agua le corresponde estar al estado gaseoso y si se aporta calor para mantener la temperatura y se controla la presión, en este paso se elimina gran parte del agua de la muestra (más de un 90%).

- *D → E: etapa de desecación secundaria*. Manteniendo el alto vacío, se eleva la temperatura por encima de la que se ha mantenido en la fase de sublimación, y se elimina de la muestra el agua residual. Una vez culminada esta fase, el punto final del proceso de liofilización viene determinado por el restablecimiento de las presiones hasta alcanzar de nuevo la presión atmosférica.

Componentes de un liofilizador

A la vista de las operaciones que conlleva el proceso, un liofilizador debería constar simplemente de una «cámara de sublimación» conectada a una «bomba de vacío». Dicha cámara debería ser hermética y poder soportar presiones muy bajas. Además, debería estar dotada de un sistema de transmisión térmica para enfriar la muestra (fase de congelación) y para calentarla posteriormente (desecación primaria y secundaria). Este diseño aparentemente sencillo se complica en la práctica si tenemos en cuenta que el vapor producido en la etapa inicial de sublimación del hielo no debe alcanzar la bomba de vacío, ya que esto supondría dañar dicho componente. En la figura 11.2 se muestra un esquema de un equipo liofilizador. Como podemos ver, en la cámara de sublimación ya mencionada se llevan a cabo los procesos de congelación (paso del agua de líquido a sólido) y de sublimación (paso directo de sólido a vapor). El vapor resultante pasa a una cámara intermedia conocida como «cámara de condensación», donde se va encontrar con una presión y temperatura inferiores, quedando «atrapado» en forma de hielo. El diseño de un equipo liofilizador debe responder a características geométricas precisas para que en todo momento se cumpla la relación de presiones y temperaturas requeridas en cada etapa. Además, debe estar dotado de sensores adecuados que registren dichos parámetros a diferentes niveles.

MOTOR DE LA LIOFILIZACIÓN

Como se ha comentado anteriormente, el producto a liofilizar se somete inicialmente a un proceso de congelación. Una vez que la totalidad del agua de la muestra forma un cristal mixto con el resto de componentes (lo que se conoce como un cristal eutéctico), y asegurando la hermeticidad de la cámara de sublimación, se conecta la bomba de vacío hasta alcanzar una presión P_s que será inferior a los 4,58 mmHg

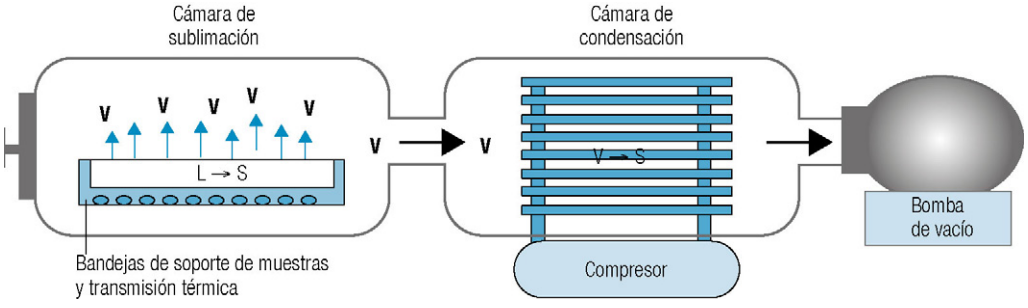


FIGURA 11.2 Esquema general de un liofilizador.

correspondientes al punto triple. Una vez alcanzado el vacío necesario, se aporta calor a través de las bandejas para lograr la sublimación del hielo. Este calentamiento implica atravesar la línea de sublimación en el diagrama de fases del agua, situándonos a una presión inferior a la presión de vapor del hielo a la temperatura de la cámara de sublimación (Pv_{subl}). Con esto es fácil entender que la línea de sublimación del diagrama de fases representa los valores de presión límite a cada temperatura, por encima de las cuales no se podría sublimar el agua, por el simple hecho de que nos encontraríamos en la zona de estado sólido. El agua al estado gaseoso es arrastrada a la cámara de condensación donde existe menor presión, y en contacto con un refrigerante pasa de nuevo al estado sólido. El hielo quedaría adherido al serpentín, y se impide así que alcance el grupo de vacío. Por lo tanto, debe cumplirse que la presión y la temperatura en la cámara de sublimación (P_s y t_s) han de ser mayores que la presión y la temperatura en la cámara de condensación (P_c y t_c). Para que este proceso se lleve a cabo debe cumplirse que la presión de la cámara de condensación (Pc) sea mayor que la presión de vapor del hielo a la temperatura de condensación (Pv_{cond}), para asegurarnos así que hemos vuelto a la zona de estado sólido. Se conoce como «motor de la liofilización» a la relación de presiones y temperaturas que debe cumplirse para que el proceso se lleve a cabo que se resume en la siguiente expresión:

$$Pv_{subl} > Ps > Pc > Pv_{cond}$$

Si en algún momento deja de cumplirse esta estrecha relación, podemos tener reacciones de degradación de la muestra o provocar que el proceso de liofilización se detenga. Observamos, pues, que un equipo liofilizador requiere de una gran cantidad de sensores y de mecanismos de compensación de temperatura y presión debido a la precisión que requiere el proceso.

EQUIPOS LIOFILIZADORES

Ya se han descrito anteriormente las partes de que consta un liofilizador. Existen varios tipos de equipos disponibles de distinta complejidad. Los más sencillos no permiten congelar la muestra y esta debe disponerse previamente congelada. Este tipo de equipos se usan para escala de laboratorio. En general se distingue entre «liofilizadores de unión múltiple» o «de unión sencilla». En la figura 11.3 se muestra en esquema un equipo de unión múltiple, con diferentes tomas laterales a las que se conecta la muestra congelada en varios frascos individuales. En realidad el esquema muestra un equipo mixto, ya que permite disponer la muestra en bandejas (también previamente congelada) en la cámara superior, unida por una sola conexión con la cámara de condensación.

En la figura 11.4 se muestra el esquema de un equipo liofilizador industrial. Para grandes volúmenes hablamos sólo de equipos de unión sencilla. Además, la unión entre las cámaras de sublimación/desecación y condensación debe cumplir con una serie de requisitos geométricos para que no se dificulte el paso de vapor de una cámara a otra, lo que detendría el proceso. Hay que tener en cuenta que pequeñas cantidades de vapor a presiones tan bajas ocupan un gran espacio, por lo que se rompería el vacío creado y el agua congelada de la muestra se licuaría, lo que detendría el proceso. Por ello, y debido al gran volumen de sus cámaras de sublimación, estos equipos deben contar con bombas de alto vacío y sensores de presión muy precisos para poder conocer en todo momento la relación de presiones, y que se mantenga así el motor de la liofilización. Además, los liofilizadores industriales suelen tener la posibilidad de congelar la muestra en la misma cámara de desecación, gracias a sistemas de serpentines refrigerantes instalados en las bandejas portamuestras. También poseen sistemas de transmisión térmica para proporcionar a la muestra el calor necesario durante las etapas de desecación primaria y secundaria. Por lo general, los liofilizadores industriales se instalan de modo que sólo la puerta de acceso de muestras a la cámara de desecación y los controles del equipo son accesibles a la zona de producción, que puede tratarse con frecuencia de un área estéril, mientras que toda la maquinaria del liofilizador (compresores, grupo de vacío, etc.) es accesible desde una zona de servicios aislada que permite al personal de mantenimiento realizar ajustes o reparaciones sin necesidad de acceder a la zona de producción.

FASE DE CONGELACIÓN

En esta fase se trata de convertir toda el agua en estado líquido en hielo, sin que quede

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

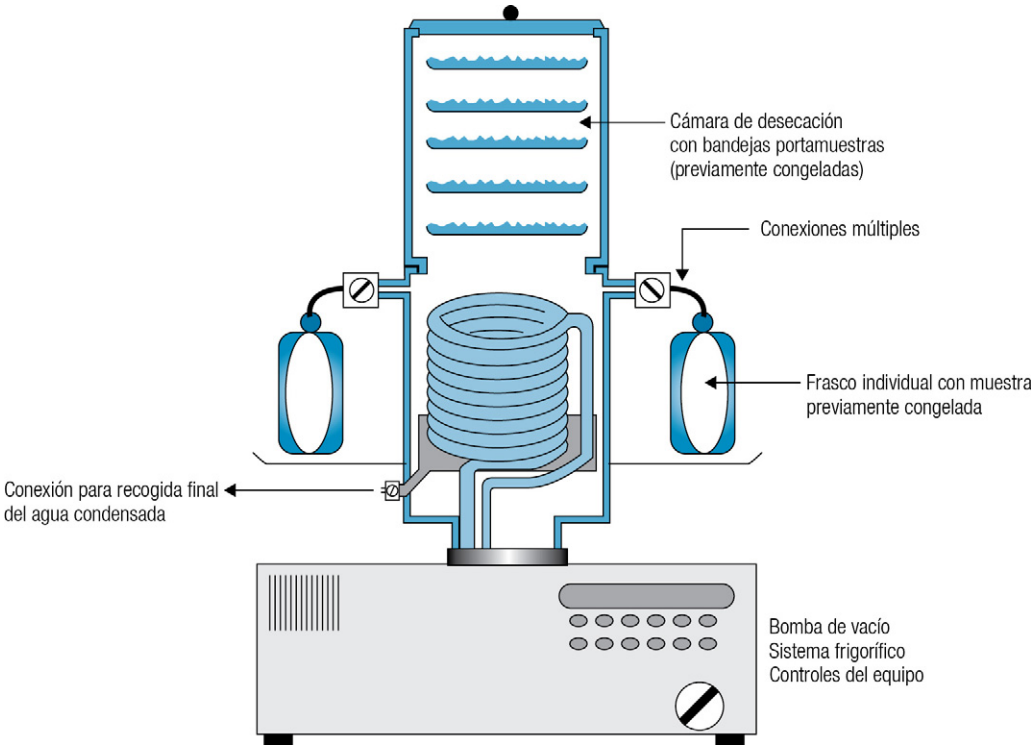


FIGURA 11.3 Liofilizador mixto a escala de laboratorio. Si a las tomas laterales se conectan los frascos con la muestra congelada, funciona como un equipo de unión múltiple. Si las muestras se disponen en bandejas en la zona superior, funciona como un equipo de unión única.

el menor resto de agua líquida. Si quedasen restos de agua líquida en el seno de la sustancia congelada, al disminuir la presión el agua líquida herviría y las moléculas de gas en su escape romperían la estructura del producto. Este fenómeno se conoce como «*puffing*», y suele provocar la pérdida de la muestra.

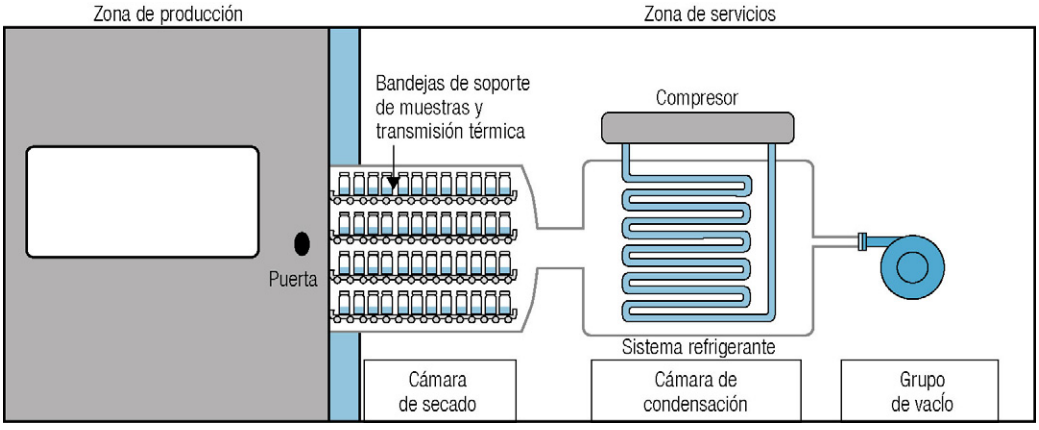


FIGURA 11.4 Esquema de un liofilizador industrial.

Concepto de temperatura de eutexia

Según la ley de Raoult, «la presión de vapor de una disolución es menor que la del solvente puro a una cierta temperatura», por lo que sería necesario calentar más para lograr la ebullición o enfriar más para lograr la congelación, según aumenta la concentración. El descenso crioscópico de una solución es una propiedad coligativa, es decir, depende del número de especies químicas presentes. En un producto a liofilizar, el agua disuelve parcialmente otros componentes de la muestra formando una disolución, por lo que los valores del diagrama de fases serían meramente orientativos. Suponiendo que partiésemos de una presión de una atmósfera, y empezásemos a enfriar la muestra, el agua se congelaría al llegar a los 0 °C. Sin embargo, no tenemos agua pura en la muestra, sino una disolución en la que el agua se va congelando y formado cristales, aumentando la concentración de la disolución remanente de manera progresiva. Esto hace que el punto de congelación se vaya desplazando cada vez más y sea necesaria la aplicación de cada vez más frigorías (o robar más calorías) para lograr la congelación completa de una muestra. En la figura 11.5 se ilustran diferentes vistas al microscopio, mostrando la congelación progresiva del suero fisiológico. A partir de −0,52 °C empiezan a aparecer cristales de hielo y es necesario alcanzar la temperatura de −6 °C para tener aproximadamente un 90% de masa congelada. Al disminuir la temperatura por debajo del punto crioscópico de la disolución, el agua se congela, separándose y empaquetándose. Por lo tanto, la disolución resultante se va poco a poco concentrando hasta un punto en que se podrían apreciar venas líquidas de disolución de producto altamente concentradas en el seno del hielo. Es necesario alcanzar temperaturas inferiores a −20 °C para que los canalículos internos lleguen también a congelarse, formando un cristal eutéctico, es decir, un cristal mixto entre el agua congelada y el resto de componentes de la muestra. Por lo tanto, se conoce como «temperatura de eutexia» a aquella en la que el 100% de la masa que constituye la muestra se encuentra congelada y no queda el menor resto de agua al estado líquido.

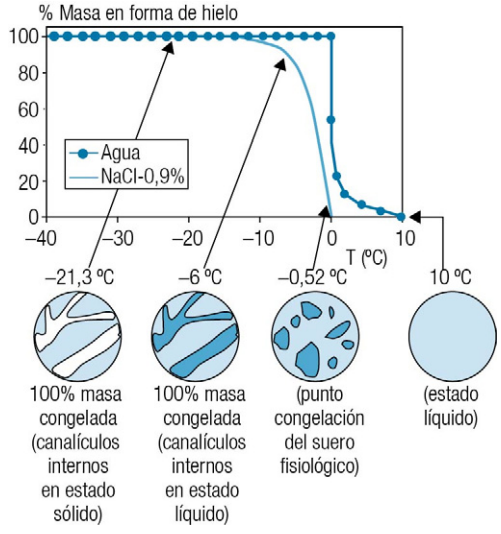


FIGURA 11.5 Etapas del proceso de congelación del suero fisiológico.

En liofilización esta temperatura de eutexia es de capital importancia, ya que durante el proceso de congelación es necesario trabajar a temperaturas inferiores a la de eutexia para evitar los ya mencionados problemas de «*puffing*».

Cuando se aborda la implantación en fábrica de un proceso de liofilización, debemos determinar este punto de eutexia, y para ello podemos recurrir a la utilización de un aparato conocido como «eutexímetro», que mide el aumento de la resistencia al paso de corriente eléctrica de la muestra a medida que se va congelando. Así, la solidificación de la estructura del material y el paso al estado sólido se traduce en un incremento en la resistividad, ya que el hielo es mucho peor conductor que una disolución líquida. Generalmente, lo que se hace es enfriar la muestra progresivamente hasta alcanzar un aumento significativo y sostenido de la resistividad para, posteriormente, calentar de nuevo la muestra, provocar su descongelación y ver si las curvas de calentamiento y enfriamiento coinciden. Lo normal es que aparezca un ciclo de histéresis más o menos pronunciado, por lo que se hablaría, no tanto de punto de eutexia, sino de «zona de eutexia». En la figura 11.6A se muestra un ejemplo de una gráfica de resistividad en el que la temperatura de eutexia oscilaría en torno a los −32 °C, aunque, debido a la existencia de un ciclo de histéresis entre las curvas de enfriamiento y calentamiento, sería aconsejable alcanzar temperaturas inferiores a dicho punto durante la liofilización de nuestro producto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

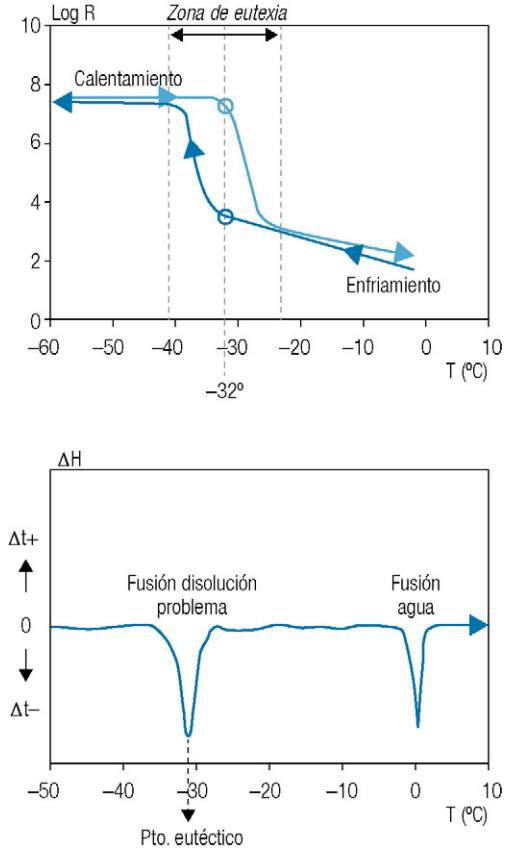


FIGURA 11.6 A y B Determinación del punto o zona de eutexia por resistividad (eutexímetro) (A) o por análisis térmico diferencial (B).

Otra posibilidad a la hora de determinar la temperatura de eutexia sería la utilización de calorimetría diferencial de barrido, congelando previamente la muestra hasta temperaturas muy bajas y calentando progresivamente esta para ir registrando las posibles oscilaciones de calor absorbido o desprendido. En la figura 11.6B se muestra un ejemplo de análisis mediante una curva de DSC en la que se observa un pico endotérmico en torno a −32 °C que nos indicaría la fusión del eutéctico, es decir, el punto de eutexia. El segundo pico en torno a los 0 °C nos indica la fusión del hielo de la muestra. Para asegurarnos de que nuestro proceso se lleva a cabo correctamente, conviene congelar nuestra muestra alcanzando temperaturas inferiores al límite más bajo de esa zona de eutexia.

Podemos tener más de un eutéctico, en cuyo caso tomaríamos la temperatura de eutexia más baja, o bien no tener ninguno, si son componentes que no cristalizan durante la congelación; en este caso se debería congelar la muestra a temperaturas inferiores a la llamada «temperatura de transición vítrea» de la fase amorfa.

Sistemas de congelación

CONGELACIÓN MEDIANTE APLICACIÓN DE VACÍO O «AUTOCONGELACIÓN»

Se aplica sólo a pequeña escala. Consiste en aplicar a temperatura ambiente un alto vacío sobre una masa de agua. Según el diagrama de fases, una parte comenzará a evaporarse, y para ello robará calorías (correspondientes al calor latente de cambio de estado) al resto de la masa de agua que se congelará. El equipo que se emplea es básicamente una centrífuga a vacío (fig. 11.7). Entre la cámara y la bomba se dispone un serpentín con alcohol sobreenfriado para evitar que las moléculas de agua evaporada alcancen la bomba de vacío.

El balance energético del proceso es muy simple: supongamos que queremos congelar una muestra que contiene 1 kg de agua mediante autocongelación. Podemos dividir el proceso

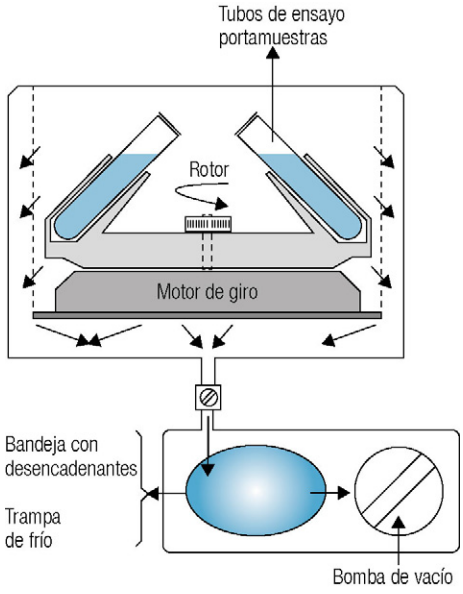


FIGURA 11.7 Esquema de un dispositivo para autocongelación por vacío.

en varias etapas para comprenderlo mejor y calcular el calor empleado en cada una:

1. Enfriamiento del agua desde 20 °C hasta 0 °C:

$$Q_1 = M \times Ce_{agua} \times \Delta T$$
$$= 1\ kg \times 1 kcal/kg°C \times (20\ °C - 0°C)$$
$$= 20\ kcal$$

Congelación del agua:

$$Q_2 = M \times C_{solidificación} = 1\ kg \times 80\ kcal/kg$$
$$= 80\ kcal$$

2. Enfriamiento del hielo hasta −20 °C:

$$Q_3 = M \times Ce_{hielo} \times \Delta T$$
$$= 1\ kg \times 0{,}5\ kcal/kg°C \times [0\ °C - (-20\ °C)]$$
$$= 10\ kcal$$

Por lo tanto, vemos que para que 1 kg de agua líquida a 20 °C se transforme en 1 kg de hielo a −20 °C, se necesita un aporte de 110 kcal (resultante de $Q_1 + Q_2 + Q_3$). Esta cantidad de calor la «robará» del resto de agua para llevar a cabo el proceso. Según la ecuación de Regnault, el calor de vaporización (kcal/kg) del agua se relaciona con la temperatura según la siguiente expresión:

$$Cv = 606{,}5 - 0{,}695 \cdot t$$

Por lo tanto, a 0 °C el Cv adopta el valor de 606,5 kcal/kg.

A partir de estos cálculos ya es muy fácil establecer una regla de tres para calcular la cantidad final de agua que es necesario evaporar para «robar» las 110 kcal necesarias:

$$1.000\ g\ agua \rightarrow absorben \rightarrow 606{,}5\ kcal$$

$$x\ g\ agua \rightarrow absorben \rightarrow 110{,}0\ kcal$$

$x = 181$ g, es decir, que para que 1 kg de agua a 20 °C se congele a −20 °C sería necesario evaporar sólo 181 g de agua, simplemente haciendo vacío y manteniendo la temperatura a 20 °C.

CONGELACIÓN POR TERMOTRANSFERENCIA

Es lo normal en equipos industriales. Consiste en aplicar frigorías desde un sistema externo al producto a liofilizar para congelarlo. Si definimos la moneda de aporte de calor como caloría, siendo esta la cantidad de calor que es necesario aportar para elevar la temperatura de 1 g de agua en 1 °C, la frigoría puede definirse como la cantidad de calor que es necesario robar para enfriar 1 °C la cantidad de 1 g de agua. Existen tres modalidades:

1. *Mediante la aplicación de aire refrigerado:* previo paso de este por serpentines refrigerantes con un gas licuado. Este sistema no es muy aconsejable para muestras biológicas, ya que la velocidad de congelación es baja y se formarían grandes núcleos de cristalización que romperían las estructuras celulares.
2. *Mediante mezclas criogénicas:* es uno de los sistemas más usados a nivel industrial. La mezcla circula por unas bandejas sobre las que se sitúa el producto a congelar, aprovechando diversos fenómenos físicos, como la fusión del hielo «robando» de la muestra el calor de fusión, la sublimación de hielo seco (CO_2) «robando» de la muestra el calor de sublimación, evaporación de mezclas líquidas, etc.
3. *Mediante equipos frigoríficos:* sistemas adiabáticos de compresión-expansión basados en la máquina de Carnot (fig. 11.8). El fluido (amoníaco, freón, etc.) sufre una compresión pasando de gas a líquido. El gas licuado se hace pasar por un intercambiador de calor donde se expande y despresuriza, por lo que vuelve a pasar a gas. Para ello roba el calor de vaporización de la muestra en contacto con el serpentín.

Parámetros críticos del proceso de congelación

De entre los parámetros a controlar durante el proceso de congelación destacan, por su importancia, la temperatura, la velocidad y la disposición de la muestra. A continuación desarrollamos brevemente las repercusiones prácticas de dichas variables:

1. La *temperatura de congelación* debe ser exhaustivamente controlada. Por razones expuestas anteriormente, se aconseja alcanzar temperaturas del orden de unos 10 o 15 °C por debajo de la temperatura de eutexia o de transición vítrea de la fase amorfa. En el caso de mezclas complejas con varios eutécticos se debe usar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

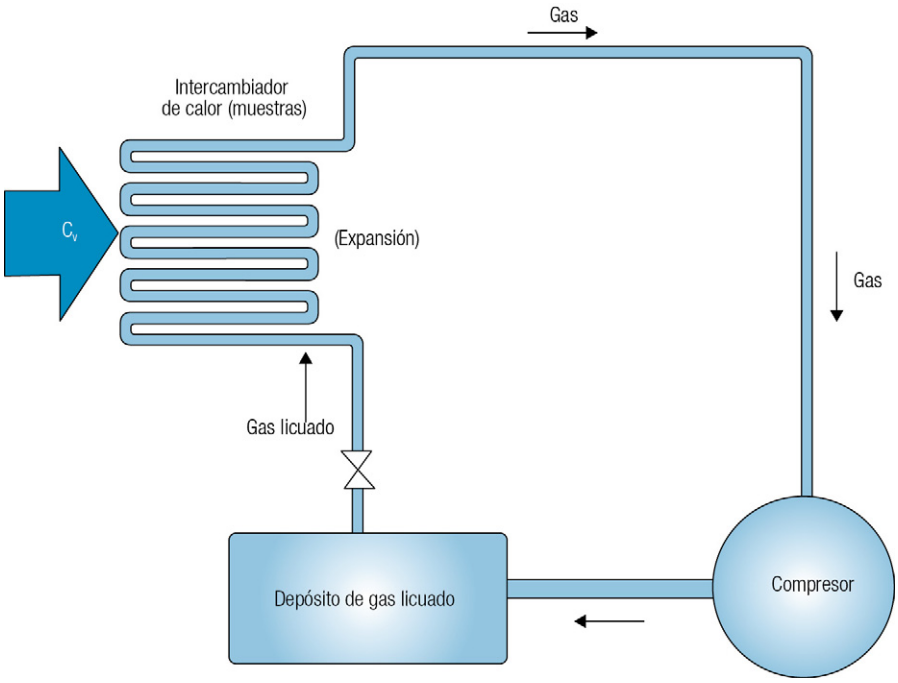


FIGURA 11.8 Esquema de una máquina frigorífica que funciona con ciclos de compresión-expansión.

como referencia el que presente un valor de temperatura más bajo.

2. En cuanto a la *velocidad de congelación* se asume como norma general que si es baja se forman núcleos de cristalización grandes que podrían romper la estructura del producto. Además, puesto que lo primero que se congelaría es la superficie, existe un alto riesgo de aparición de corazas de hielo externas aislantes que dan lugar a venas líquidas internas con el posible riesgo de *puffing*. Si, por el contrario, el proceso es demasiado rápido, se forman núcleos excesivamente pequeños que tienden a unirse formando estructuras con una deficiente transmisión térmica. Por todo ello, la velocidad de congelación debe optimizarse para cada tipo de muestra.
3. La *disposición de la muestra* ejerce también un papel fundamental en la liofilización, ya que condiciona la superficie expuesta de la muestra y, por lo tanto, la eficacia de la transmisión térmica. En general se habla de dos grandes tipos de disposiciones de la muestra: a granel, extendiendo la misma sobre bandejas (lo que también se conoce como en «*bulk*» o en «*vrac*») o en envases individuales.

En la disposición del producto en bandejas, debe tenerse en cuenta que la distribución de este debe ser lo más homogénea posible para evitar problemas de subfusión. Además, si el producto es líquido o semisólido, no deben colocarse capas de más de 2 cm de espesor, ya que se dificultaría la transmisión térmica.

Cuando se plantea disponer el material en envases individuales, se suelen usar frascos del menor tamaño posible. En ocasiones, para hemoderivados, entre otros, puede requerirse el uso de frascos de 500 ml o incluso mayores. Para aumentar la superficie de contacto en esas cantidades tan grandes, se recurre a sistemas dinámicos de congelación, como el que se muestra en la figura 11.9, en la que los frascos que contienen el material líquido se disponen sobre unos rodillos quedando parcialmente sumergidos en una mezcla frigorífica. El resultado final es que el hielo resultante se dispone formando una capa homogénea sobre las paredes del frasco. Lo normal es usar viales de pequeño tamaño (5 a 10 ml) que pueden fabricarse por soplado (fondo plano, de mayor calidad y mayor precio, pero con mayor capacidad de transmisión térmica) o por moldeo (más

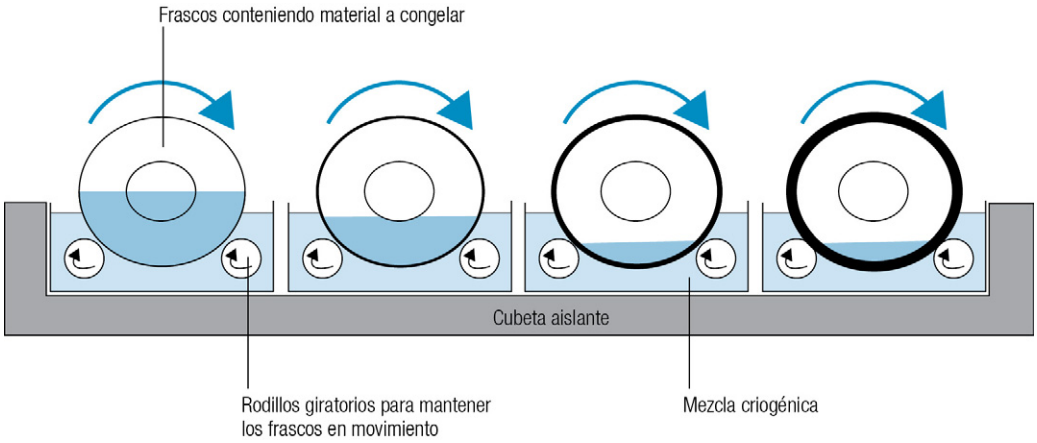


FIGURA 11.9 Sistema de congelación dinámica horizontal de frascos de gran volumen.

baratos, de menor calidad y de fondo curvo, por lo que deben disponerse con fluidos con una gran transmisión térmica para favorecer el contacto). Para una correcta congelación debe cumplirse que la altura del producto en el interior del vial debe ser menor o igual a un tercio del diámetro del envase.

FASE DE DESECACIÓN PRIMARIA

Como ya se comentó al comienzo del capítulo, la desecación primaria consiste en aplicar un alto vacío a la muestra previamente congelada, desplazándonos hasta un punto del diagrama de fases correspondiente a una presión inferior al punto triple del agua (fig. 11.1). Una vez alcanzado dicho punto, aplicamos calor a la muestra para traspasar la línea de equilibrio y lograr la sublimación de la muestra. Con este proceso se elimina hasta un 95% del total de agua.

Sistemas de vacío y calefacción

En la tabla 11.1 se muestra la clasificación general de los tipos de vacío, así como las bombas empleadas para alcanzar cada uno. En general, las bombas de vacío usadas en liofilización se pueden agrupar en dos grandes categorías:

1. *Bombas mecánicas:* entre las que destacan las «bombas rotatorias» y las «bombas Roots». Son bombas de vacío bajo y medio.
2. *Bombas tipo fluido motor,* como las «difusoras de aceite», capaces de alcanzar vacíos alto y ultraalto.

Las primeras poseen unas piezas móviles internas cuyo movimiento propicia el atrapamiento de aire y la creación del vacío. En la figura 11.10 se ilustra en esquema el diseño de este tipo de bombas. En la parte superior de esta figura se muestra una bomba rotatoria en la que la pieza móvil interna consiste en un rodillo giratorio excéntrico con la carcasa estática, dotado de paletas retráctiles. El aire absorbido por la toma derecha es comprimido y expulsado por la válvula izquierda, borboteando dentro del depósito superior de aceite. Si ese aire estuviese muy cargado de humedad, el agua podría mezclase

TABLA 11.1 Tipos de vacío en función de la presión y del número de partículas máximo y tipo de bombas capaces de alcanzar cada uno

	Intervalo P (mmHg)	Partículas/cm^3	Bombas de vacío
Bajo	760-1	10^{19}-10^{16}	Rotatoria
Medio	1-10^{-3}	10^{16}-10^{13}	Roots
Alto	10^{-3}-10^{-6}	10^{13}-10^{10}	Difusoras
Ultraalto	10^{-6}-10^{-11}	10^{10}-10^{5}	

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

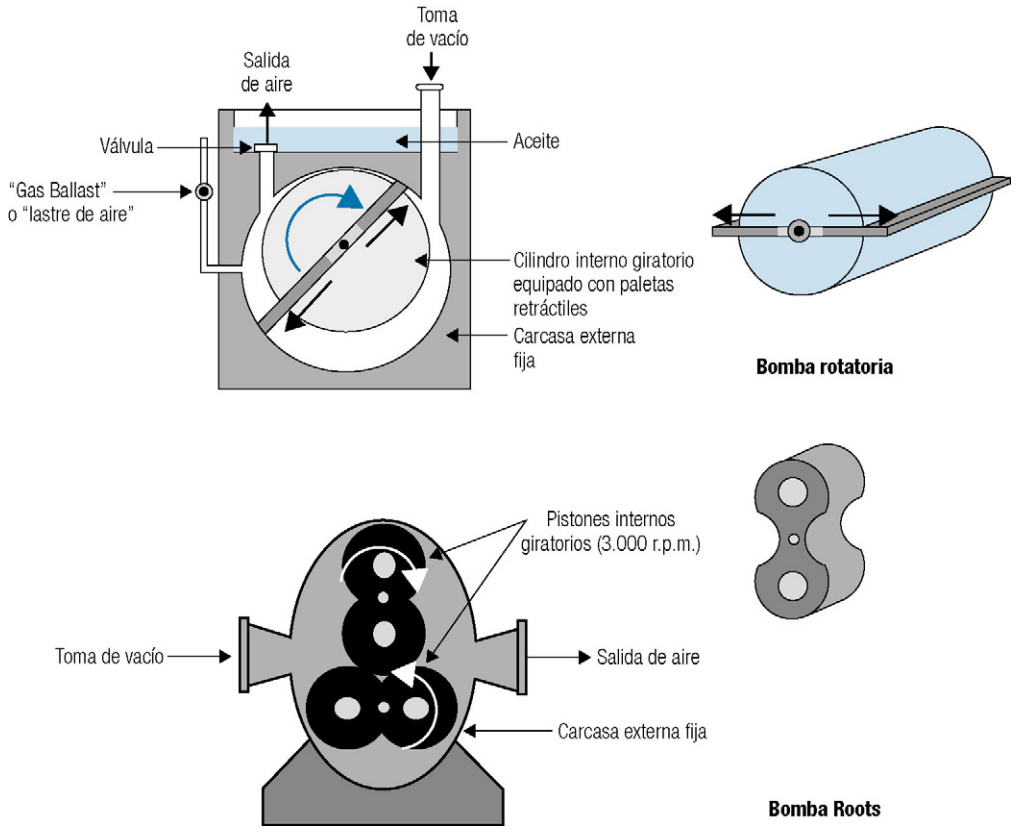


FIGURA 11.10 Esquema de dos tipos de bombas de vacío mecánicas.

con el aceite y dañarse la bomba. Por ello cuenta con una salida lateral por la que es expulsado el aire con la mayor parte del agua. Las bombas Roots (fig. 11.10 inferior) constan de dos pistones internos en forma de ocho que, al girar a gran velocidad de manera enfrentada y estar montados a 90° propician la formación de una cámara de absorción de aire que es tomado por la izquierda, comprimido y expulsado por la derecha.

Para alcanzar vacíos alto y ultraalto se recurre a otro tipo de bombas (tabla 11.1), conocidas como fluido motor debido a que funcionan por arrastre de aire por un fluido en movimiento. Las bombas difusoras de aceite como la que se muestra en la figura 11.11 son el principal exponente de este tipo de equipos. Constan de una carcasa principal refrigerada con unas placas deflectoras internas. En la base existe una cubeta con aceite de silicona y un sistema calefactor. Además, estas bombas necesitan estar acopladas a una bomba mecánica auxiliar. El funcionamiento es muy simple: la bomba mecánica auxiliar entra en funcionamiento hasta conseguir un vacío medio en la cámara (del orden de 0,1 mmHg); en ese momento se conectan las resistencias calefactoras que hacen que el aceite de silicona se evapore. Los vapores del aceite escapan por los laterales de la torre deflectora interna y, al chocar con las paredes refrigeradas, se condensan de nuevo cayendo en forma de gotas líquidas que provocan un fenómeno de arrastre del aire.

Una vez alcanzado el vacío deseado, el aporte de calor a la muestra, para que se produzca la sublimación, se realiza por dos mecanismos, considerando que el propio hielo es un gran aislante térmico (fig. 11.12):

- *Por conducción:* utilizando resistencias que calientan las bandejas con la muestra o, si el frasco es suficientemente grande, se utilizan resistencias que rodean el envase.

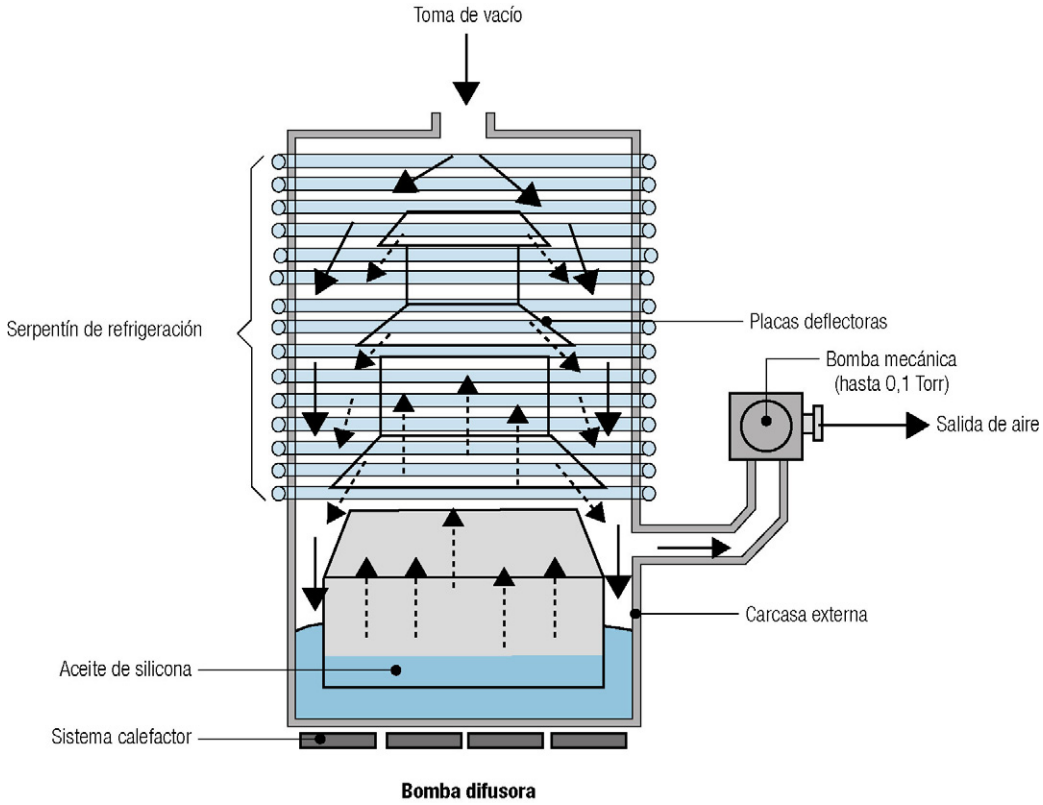


FIGURA 11.11 Esquema de una bomba difusora de aceite tipo fluido motor.

- *Por radiación* infrarroja sobre las muestras. Este procedimiento es menos usado a nivel industrial por la posibilidad de degradación de la muestra y por el mayor riesgo de formación de costras en la parte superior que dificultarían la eliminación de agua.

Parámetros críticos del proceso

1. *Grado de vacío alcanzado:* debe ser inferior a la presión de vapor del hielo a la temperatura de sublimación, tal y como se comentó al comienzo de este capítulo (fig. 11.1).
2. *Parámetros dependientes de la muestra:* como la forma y el tamaño de los cristales que condicionan la superficie de contacto, la presencia de líneas de fractura del hielo que favorecen la transmisión térmica o la textura de la muestra (porosidad). La disposición de la muestra ejerce también aquí un papel preponderante, considerando que condiciona la superficie útil de transmisión térmica y de sublimación.
3. *Parámetros dependientes del sistema de aporte de calor:* no sólo es importante monitorizar la cantidad de calor aportada sino la «velocidad de aporte de calor» (dQ/dt). Dicho parámetro debe ser proporcional a la cantidad de hielo sublimado por unidad de tiempo (dm/dt) según la siguiente expresión:

$$\frac{dQ}{dt} = Cs \times \frac{dm}{dt}$$

donde: *Cs* es el calor de sublimación del hielo. Si el término dQ/dt fuese mayor que el segundo miembro de la ecuación anterior, provocaríamos un sobrecalentamiento de la muestra. Si, por el contrario, la velocidad de aporte de calor fuese demasiado baja, estaríamos ralentizando innecesariamente el proceso de sublimación, lo que podría incluso afectar a la eficacia de la liofilización, dado que al aportar menor calor del requerido se pararía el proceso de la sublimación.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

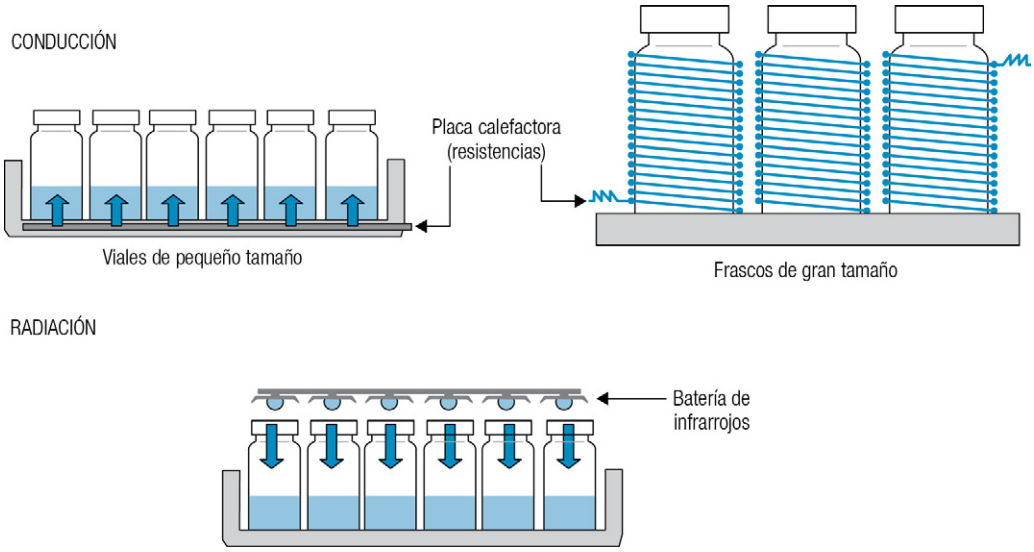


FIGURA 11.12 Ejemplos de posibles sistemas de transmisión térmica para pequeños viales y para frascos de gran volumen.

FASE DE DESECACIÓN SECUNDARIA

En esta fase se busca eliminar el remanente de agua de la muestra, aproximadamente un 5%, que no es posible eliminar por sublimación. Se realiza manteniendo el alto vacío y aumentando la temperatura hasta los 20-30 °C (o incluso más, dependiendo de la naturaleza de la muestra).

ACONDICIONAMIENTO FINAL DE PRODUCTOS LIOFILIZADOS

El final del proceso de la liofilización viene marcado por el restablecimiento de las presiones y apertura del liofilizador. Debido a la naturaleza altamente higroscópica del producto liofilizado, conviene exponerlo lo menos posible a la humedad ambiental. Las muestras dispuestas a granel en bandejas deben ser manejadas en zonas de humedad controlada y envasadas lo antes posible. Incluso se aconseja usar nitrógeno en lugar de aire para romper el vacío del equipo antes de su apertura. Las muestras especialmente lábiles (vacunas, etc.) se suelen disponer en frascos o viales individuales. Existen liofilizadores industriales equipados con dispositivos de cierre automático, como el que se muestra en la figura 11.13. Se trata de un dispositivo electromagnético para cerrar los viales, que se han mantenido en posición de precierre durante todo el proceso para posibilitar la eliminación del agua. Con este tipo de sistemas, se restablece la presión interna con un gas inerte y, antes de abrir el equipo, se cierran los viales mediante la unión de las placas superior e inferior por acción de los electroimanes.

CONTROLES EN PROCESO Y SOBRE PRODUCTO TERMINADO

La liofilización no consiste sencillamente en congelar una muestra y hacer el vacío. Como se ha comentado anteriormente, cada fase requiere la consecución de una relación precisa de temperaturas y presiones. Por ello, los equipos liofilizadores están dotados de sensores y sondas que controlan dichos parámetros en diferentes zonas con el fin de registrar de manera continuada la evolución del proceso.

La presión se suele medir con sondas que relacionan dicho parámetro con la conductancia, aunque también se puede recurrir a válvulas de vertido controlado de nitrógeno. Para el registro de la temperatura se recurre al uso de sondas termopares. La presión se registra tanto en la cámara de sublimación como en la de condensación, así como en la toma del sistema de vacío. La temperatura se mide no sólo en las diferentes cámaras sino también en distintas zonas. Para ello se disponen sondas a diferentes alturas y profundidades sobre el sistema

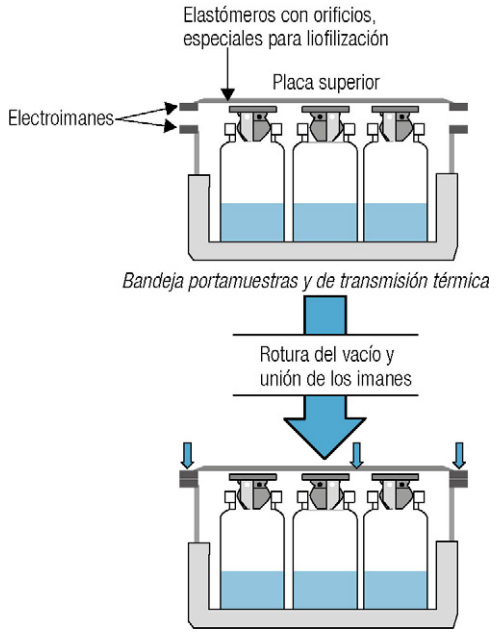


FIGURA 11.13 Esquema de un dispositivo de cierre automático de viales.

transmisor de calor e incluso en el interior de las muestras (fig. 11.14). En este sentido, es frecuente preparar una serie de muestras testigo que se congelan en las mismas condiciones que las demás, pero con una sonda insertada en el interior del hielo formado, con el fin de registrar la temperatura en el interior del hielo. Por ejemplo, la diferencia de temperatura entre los sistemas intercambiadores de calor, como las resistencias eléctricas de las bandejas y el interior de las muestras, nos informan de en qué medida el calor se está transmitiendo de manera eficaz durante la fase de sublimación.

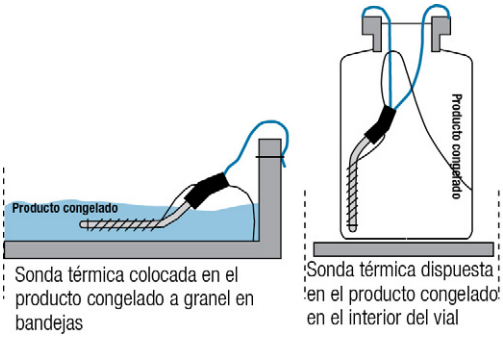


FIGURA 11.14 Sondas de temperatura insertadas en el material congelado, tanto a granel como en el interior de viales individuales.

En la figura 11.15 se muestra un ejemplo muy simplificado de lo que sería un gráfico de registro de presión y temperatura durante un proceso de liofilización. Estos gráficos suelen ser mucho más complejos, ya que incluyen los datos registrados de gran cantidad de sondas. Cuando se elaboran lotes industriales de medicamentos que sufren un proceso de liofilización, estos registros son almacenados con la documentación del lote.

FORMULACIÓN DE LIOFILIZADOS: EXCIPIENTES COADYUVANTES

A la hora de liofilizar una disolución o una suspensión, además de los condicionantes propios de cada formulación, se debe contemplar la posibilidad de incorporar excipientes para favorecer el proceso de liofilización en los siguientes casos:

- Si partimos de disoluciones o suspensiones con baja carga de sustancias sólidas, es posible que el liofilizado final sea prácticamente imperceptible. En estos casos es conveniente incorporar a la formulación «sustancias de carga» que le proporcionen la consistencia adecuada. Es frecuente la utilización de glicina o manitol con este fin.
- En ocasiones, también se incorporan «excipientes para modificar el punto de eutexia» hasta valores industrialmente factibles. Estos agentes pueden actuar a la vez como sustancias de carga y estabilizantes. Por ejemplo, se usan derivados de almidón (como el hidroxietilalmidón con una temperatura de eutexia de $-10\ ^{\circ}C$), dextrano ($-10\ ^{\circ}C$), o gelatina ($-8\ ^{\circ}C$).
- Incorporar «sales» para favorecer la conductividad térmica del producto. En este sentido, hay que tener presente que algunos medicamentos ya incorporan NaCl o glicerol como isotonizantes, especialmente en formulaciones de inyección subcutánea o intramuscular. En estos casos, especialmente en la formulación de medicamentos de carácter proteico, el agente isotonizante debería incluirse en el diluyente de reconstitución en lugar de en el liofilizado, ya que tanto NaCl como glicerol pueden disminuir significativamente la temperatura de eutexia. Además, algunas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

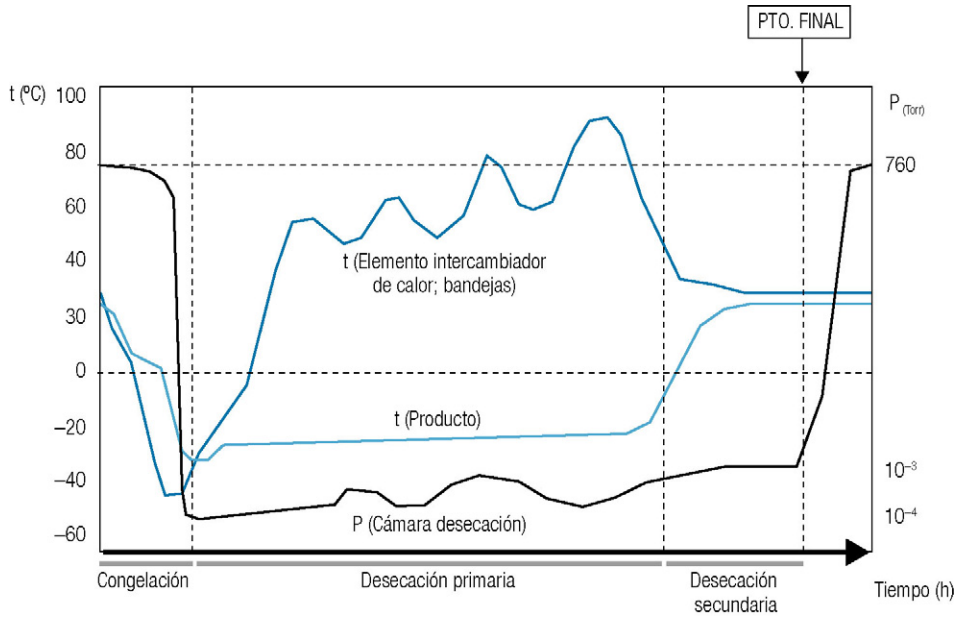


FIGURA 11.15 Ejemplo de gráfica de registro de un proceso de liofilización.

sales, incluido el NaCl, pueden provocar la agregación de proteínas durante el proceso de liofilización.

- «Tensioactivos» para facilitar la reconstitución del liofilizado. Suelen incorporarse en el medio de reconstitución y a concentraciones muy bajas (del orden del 0,05%).

En general, las características que deben cumplir estos excipientes son:

- Ser compatible con los componentes de la formulación a la que se incorporan, es decir, que no afecten ni al fármaco ni a los excipientes presentes.
- Ser compatible con la propia formulación, y que, por lo tanto, se realicen los ajustes necesarios para que la formulación final mantenga su pH, isotonía, etc.
- Ser física y químicamente inertes.
- Elevada solubilidad en medios acuosos.

PARTE 3

Sistemas dispersos farmacéuticos

Índice de capítulos

12. Sistemas dispersos 125
13. Sistemas dispersos homogéneos: disoluciones 131
14. Sistemas dispersos heterogéneos: suspensiones 143
15. Sistemas dispersos heterogéneos: emulsiones 155
16. Sistemas dispersos heterogéneos: aerosoles 163

CAPÍTULO 12

Sistemas dispersos

María Dolores Veiga Ochoa y M. Ángeles Elorza Barroeta

INTRODUCCIÓN

Un sistema disperso es el resultado de la interposición de dos o más sustancias de igual o diferente estado de agregación. En función del número de sustancias que se interpongan los sistemas dispersos se pueden denominar binarios (dos componentes), ternarios (tres componentes), cuaternarios, etc.

Otro aspecto de gran interés para diferenciar los sistemas dispersos es el grado de interacción que se produce entre sus componentes. Si consideramos un sistema binario, hablaremos de una fase dispersante y una fase dispersada. Si el tamaño en que se subdivide la fase dispersada es inferior a 1 nm, los sistemas se denominan «dispersiones moleculares». Si el tamaño de la fase dispersada es superior a 0,5 μm, hablaremos de «dispersiones groseras». Los sistemas en los que la fase dispersada tiene un tamaño entre 1 nm y 0,5 μm reciben la denominación de «sistemas coloidales».

Las dispersiones moleculares se denominan también sistemas dispersos homogéneos, y como ejemplo tenemos las disoluciones de sólidos en líquidos. Las dispersiones groseras son sistemas dispersos heterogéneos y las emulsiones y suspensiones son un ejemplo de estas.

El estudio de los sistemas dispersos tiene un gran interés en Tecnología Farmacéutica, dado que la inmensa mayoría de los medicamentos son sistemas dispersos con mayor o menor grado de complejidad. Así, son sistemas dispersos los comprimidos en los que se encuentran interpuestas distintas sustancias al estado sólido. También son sistemas dispersos las soluciones inyectables en las que se han interpuesto en un vehículo, habitualmente agua, diferentes sustancias sólidas o líquidas originando una formulación totalmente homogénea, límpida y transparente. De igual modo son sistemas dispersos las preparaciones medicamentosas de aplicación tópica, como las pomadas tipo pasta, en las que a un vehículo semisólido se han incorporado diferentes componentes líquidos y sólidos para originar una formulación que se pueda aplicar sobre la piel y permanezca durante un período de tiempo suficiente para ejercer su acción y, posteriormente, al ejercer sobre esta una determinada fuerza, fluya y permita su retirada del lugar inicial. Por último, la formulación de hidróxido de aluminio coloidal utilizado para neutralizar el exceso de acidez en el estómago es, como su nombre indica, un sistema coloidal.

SISTEMAS COLOIDALES

El nombre coloide proviene del griego *kolas*, que significa «que puede pegarse». Este nombre hace referencia a la tendencia que tienen algunos sistemas coloides a formar coágulos de forma espontánea.

Según la interacción de la fase dispersada con la fase dispersante, los sistemas coloidales pueden ser liófilos, liófobos o coloides de asociación.

En los coloides liófilos las partículas dispersadas tiene gran afinidad por la fase dispersante, si esta es de carácter orgánico se denominan coloides lipófilos, y si la fase dispersante es de naturaleza acuosa los coloides se denominan hidrófilos. Entre estos últimos se encuentran las

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

dispersiones en agua de gelatina, insulina, albúmina o goma arábiga, todas estas de interés en Tecnología Farmacéutica.

En los coloides liófobos la interacción entre las partículas de la fase dispersada y la fase dispersante es baja, y, por lo tanto, son sistemas inestables e irreversibles. Ejemplos de estos sistemas liofóbicos son el oro coloidal y la plata coloidal.

Los coloides de asociación o anfifílicos están formados por la asociación de moléculas anfifílicas (agentes surfactantes), las cuales presentan un resto hidrófilo y otro lipófilo, en una fase dispersante líquida de naturaleza acuosa u oleosa. A bajas concentraciones estas sustancias anfifílicas se encuentran aisladas, pero por encima de una determinada concentración se asocian formando las denominadas micelas, y la concentración necesaria para que se produzcan estas formaciones es la concentración micelar crítica. La formación de las micelas es espontánea y el número de moléculas que se necesitan para formar una micela se denomina número de agregación.

PROPIEDADES DE LOS COLOIDES

Son muy diversas las propiedades de los sistemas coloidales, algunas de ellas resultan particularmente interesantes para su aplicación en Tecnología Farmacéutica (Mahato, 2007).

Propiedades cinéticas

MOVIMIENTO BROWNIANO

Si se observa un coloide al ultramicroscopio se aprecia un movimiento de partículas rápido, caótico y continuo que se debe al choque de las partículas dispersadas con las moléculas de la fase dispersante. El movimiento browniano actúa contra la fuerza de la gravedad. Al aumentar el tamaño de partícula de la fase dispersada, la velocidad de las partículas disminuye y la fuerza de gravedad comienza a ejercer su acción. Al incorporar al sistema un agente viscosizante, el movimiento browniano disminuye y finalmente se detiene.

Propiedades eléctricas

La mayoría de las sustancias adquieren carga eléctrica superficial cuando se ponen en contacto con un medio acuoso por ionización, adsorción de iones o disolución de iones.

IONIZACIÓN

La carga en superficie de las partículas proveniente de la ionización es función del pH del medio y del pKa de las propias partículas. Así, las proteínas adquieren su carga a través de la ionización de los grupos carboxilo y amino para obtener los iones COO^- y NH_3^+. La ionización de estos grupos, así como la carga molecular, depende del pH del medio. A valores de pH por debajo de su punto isoeléctrico (IP) la molécula de proteína está cargada positivamente, $-NH_2 \rightarrow NH_3^+$, y a valores de pH por encima de su IP, la proteína está cargada negativamente $-COOH \rightarrow COO^-$. En el punto isoeléctrico de la proteína el número total de cargas positivas es igual al número total de cargas negativas y la carga neta es 0. Esto puede representarse como:

$$R-NH_2-COO^- \quad \text{En solución alcalina}$$
$$\updownarrow$$
$$R-NH_3^+-COO^- \quad \text{Punto isoeléctrio (zwitterión)}$$
$$\updownarrow$$
$$R-NH_3^+-COOH \quad \text{En solución ácida}$$

ADSORCIÓN DE IONES

La carga superficial puede ser el resultado de una adsorción desigual de iones con carga opuesta. Las partículas así cargadas habitualmente muestran una tendencia a adsorber contraiones. Es posible que esta adsorción de contraiones origine un cambio de carga.

DISOLUCIÓN DE IONES

Las sustancias iónicas pueden adquirir una carga superficial en virtud de una disolución desigual de los iones cargados opuestamente que las forman. Así, en una disolución de ioduro de plata con un exceso de iones I^-, las partículas de ioduro de plata están cargadas negativamente, sin embargo, la carga será positiva si lo que hay en exceso son los iones Ag^+. En este caso se refiere a los iones plata y ioduro como iones determinantes de potencial, dado que su concentración determina el potencial eléctrico en la superficie de la partícula.

Doble capa eléctrica

POTENCIAL ZETA

Cuando una partícula coloidal se dispersa en una fase continua acuosa adquiere en su superficie carga eléctrica. Esta carga puede tener

diferentes orígenes: *a)* ionización de los grupos funcionales de la partícula dispersa; *b)* adsorción en su superficie de iones presentes en el medio de dispersión por ejemplo adsorción de tensioactivos iónicos, o *c)* fricciones entre las partículas y el medio de dispersión (Alsina, 1992). Supongamos que las partículas coloidales tienen carga negativa, este exceso de carga hace que para mantener la neutralidad sean atraídos a la superficie de la partícula iones de signo contrario (contraiones), en este caso positivos, mientras que los iones del mismo signo (coiones) sean repelidos, dando lugar a la orientación de las cargas. Este fenómeno unido a la agitación térmica produce una distribución de carga cuya estructura adopta la forma de doble capa eléctrica. Esta doble capa está formada por dos regiones con propiedades claramente definidas. La primera, la más próxima a la superficie de la partícula, está formada por iones fuertemente atraídos por la superficie por fuerzas electrostáticas (contraiones), tiene poco espesor y no está influida por la agitación térmica, y se conoce como capa rígida o capa de Stern. La segunda capa está más alejada de la superficie de la partícula, contiene coiones y contraiones y el efecto térmico permite el movimiento de los iones. Se denomina capa difusa y constituye una atmósfera iónica. Esta estructura de doble capa es consecuencia de dos efectos opuestos: *a)* la atracción de Coulomb, que arrastra a todos los iones de carga contraria a la superficie de la partícula, y *b)* la agitación térmica, que tiende a dispersarlos por la solución. En consecuencia, la concentración de contraiones disminuye gradualmente a medida que aumenta la distancia a la superficie de la partícula. Esta doble capa eléctrica produce fuerzas de repulsión entre las partículas, de modo que permanecen separadas. En función de dicha repulsión se pueden predecir y determinar los procesos de coagulación y floculación. El coloide coagula cuando el espesor de la doble capa eléctrica, que depende del tipo y concentración de iones en solución, alcanza un tamaño crítico, donde predominan las fuerzas de atracción sobre las de repulsión. La existencia de la doble capa eléctrica modifica la carga superficial de las partículas, por lo tanto, también lo hacen propiedades como solubilidad y estabilidad.

El potencial eléctrico de la superficie de separación entre la capa rígida y la capa difusa (ψo) está determinado por las características de los iones absorbidos a la capa de Stern, por lo tanto, puede cambiar con las características del medio y no se puede determinar, pero existe otro potencial que corresponde a la superficie de deslizamiento o de cizalladura. Se conoce como plano de cizalladura a aquel donde se rompe la distribución eléctrica en el caso de que la partícula se ponga en movimiento cuando se aplica una diferencia de potencial apropiada. Este potencial en el plano de deslizamiento se conoce como potencial electrocinético o potencial zeta (ζ), es función de las propiedades del medio de dispersión. A diferencia del potencial de superficie, el potencial zeta se puede determinar experimentalmente, ya que representa la energía mínima por unidad de carga que es necesario aplicar para separar la partícula de su atmósfera iónica. Los valores del potencial de superficie y del potencial zeta son del mismo signo y, generalmente, del mismo orden de magnitud (fig 12.1).

Los fenómenos resultantes del movimiento de las partículas cargadas con respecto al medio circundante cuando se aplica sobre el sistema un potencial eléctrico adecuado se conocen como «fenómenos electrocinéticos» y se recogen en la tabla 12.1.

El potencial zeta, ζ (mV), se mide por el movimiento de las partículas cuando se someten a un campo eléctrico constante (E), de modo que en función del campo eléctrico y de la velocidad de las partículas (v), se determina el signo

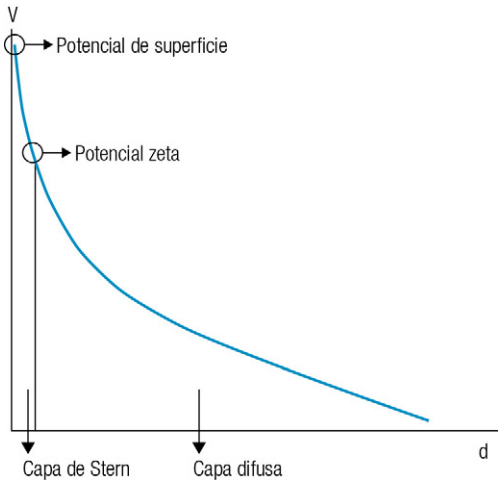


FIGURA 12.1 Potencial zeta y potencial de superficie.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 12.1 Cuatro fenómenos electrocinéticos producidos cuando se aplica un campo eléctrico a una dispersión

	Movimiento de las partículas	Movimiento del medio de dispersión
Campo aplicado a una partícula en movimiento	Electroforesis	Electroósmosis
Campo aplicado a una partícula en movimiento	Potencial de sedimentación	Electroósmosis de potencial de flujo

de la carga superficial y su movilidad electroforética (μ):

$$\mu = \frac{v}{E}$$

A partir de la movilidad electroforética se obtiene el potencial zeta mediante la ley de Henry:

$$\zeta = \frac{4\pi\eta\mu}{\varepsilon f(\kappa a)}$$

donde: ε y η son respectivamente la constante dieléctrica y la viscosidad del medio; $f(\kappa\, a)$ es el coeficiente de Henry que depende de la relación del radio de curvatura de la partícula (a) y del parámetro de Debye-Hückel (κ), cuyo valor es una medida del espesor de la doble capa eléctrica que a su vez es proporcional a la concentración de electrólitos presentes en el medio y a la variación de los iones en la solución; f(κa) varía entre 1 para κa pequeño y 1,5 para κa grande. Cuando el espesor de la doble capa eléctrica es muy fino, el potencial zeta se puede calcular por la ecuación simplificada de Smoluchowski:

$$\zeta = \frac{\mu\eta}{\varepsilon}$$

El potencial zeta varía cuando se añaden a la dispersión coloidal agentes floculantes, agentes con actividad superficial y otros aditivos que mejoran la estabilidad del sistema.

TEORÍA DLVO

La desestabilización de las dispersiones coloidales es debida a una serie de procesos que se producen a escala microscópica y que se extendieron a la escala coloidal. La experiencia muestra que la aplicación cualitativa de esta teoría puede extrapolarse al caso de las interfases de los sistemas microscópicos y macroscópicos, tales como dispersiones, emulsiones y espumas. Los soviéticos Derjaguin y Landau y los holandeses Vervey y Overbeek desarrollaron, en la década de 1940 una teoría que interpreta la estabilidad de los coloides y se conoce con la sigla de sus autores (DLVO). Esta teoría explica la tendencia de los coloides a agregarse o a permanecer separados en el medio de dispersión. Se basaron en el estudio de las interacciones entre dos partículas coloidales y asumieron que sólo intervienen dos interacciones: las fuerzas de Van der Waals, que son atractivas y aparecen como resultado de las fuerzas entre las moléculas individuales de cada coloide, y las fuerzas electrostáticas, que son repulsivas y se deben a la presencia de la doble capa eléctrica. De esta forma determinaron que la energía potencial de la interacción V_T entre las partículas coloidales es la suma de las dos contribuciones, la atractiva V_A y la repulsiva V_R:

$$V_T = V_A + V_R$$

Las fuerzas de Van der Waals son prácticamente independientes del solvente, mientras que las fuerzas electrostáticas pueden alterarse considerablemente al cambiar la concentración, la valencia y la naturaleza de los electrólitos. Ambas fuerzas dependen de la distancia entre partículas, pero no varían de la misma forma con ella. Mientras que las fuerzas atractivas aumenta a medida que las partículas se acercan y disminuyen con la distancia entre partículas, las fuerzas de repulsión decrecen más rápido con la distancia que las de atracción. Dependiendo de las intensidades relativas de los potenciales de atracción y repulsión, se puede representar una curva del potencial de interacción frente a la distancia entre las partículas (fig. 12.2). El potencial de atracción supera al de repulsión a distancias muy grandes (mínimo secundario) o muy pequeñas (mínimo primario). A distancias intermedias el potencial de repulsión es mayor que el potencial atractivo, y se crea una barrera de

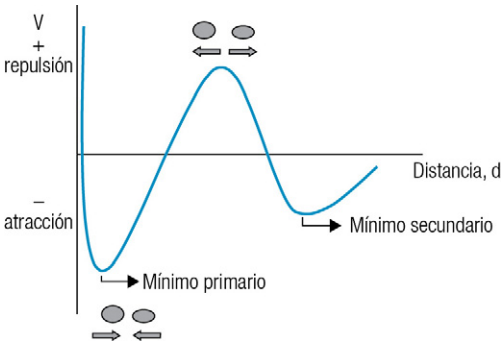


FIGURA 12.2 Esquema del potencial de interacción en función de la distancia entre dos partículas dispersas en una solución.

energía (máximo primario) cuya altura indica la estabilidad del sistema. Para que las partículas se agreguen deben superar la barrera de energía, es decir, el potencial en el máximo, Vmax. Si este es mayor que la energía térmica de las partículas, estas no caen en el mínimo primario. El valor mínimo del Vmax que puede crear esta situación corresponde a un potencial zeta superior a 50 mV. Es conocido que el proceso de coagulación comienza cuando la energía potencial de la interacción cambia de signo positivo (repulsión) a signo negativo (atracción), esta situación se logra cuando se cumplen simultáneamente las dos consideraciones siguientes:

$$V_T = 0 \quad y \quad \frac{dV_T}{dr} = 0$$

A distancias cortas las partículas pueden estar en el mínimo primario, si la energía térmica de las partículas es inferior a la energía del máximo primario. En este mínimo se produce la agregación irreversible. En el mínimo secundario, donde la distancia entre partículas es grande, se forman agregados sueltos que se pueden disolver por agitación y son fáciles de obtener, el sistema está floculado (Nutam, 2010).

Dependiendo de nuestros propósitos, es posible alterar el entorno del coloide para aumentar o disminuir la barrera energética, para ello se puede modificar la atmósfera iónica, el pH o agregar compuestos activos para afectar directamente la carga del coloide.

ESTABILIDAD DE LOS COLOIDES

La presencia y magnitud, o ausencia, de una carga en una partícula coloidal es un factor que condiciona la estabilidad del sistema coloidal. La estabilización de los coloides se puede alcanzar proporcionando a las partículas dispersadas una carga eléctrica, opción eficaz en el caso de coloides hidrófobos, lo cual se consigue mediante la adición de cantidades adecuadas de electrólitos que permitan adecuar el potencial zeta a valores óptimos. En el caso del sistema oro coloidal, el potencial zeta crítico es cercano a 0.

Es interesante tener en consideración que cuando se mezclan coloides hidrófilos cargados con signo contrario, las partículas se pueden separar de la dispersión para formar una capa rica en agregación coloidal. Esta capa rica en coloide se denomina «coacervato», y el fenómeno por el que soluciones macromoleculares se separan en dos capas líquidas se denomina «coacervación». Por ejemplo, cuando se mezclan dispersiones acuosas de gelatina y goma arábiga en determinadas proporciones, tiene lugar la formación de un coacervato. Esto se debe a que la gelatina a valores de pH por debajo de 4,7 (su punto isoeléctrico) está cargada positivamente, mientras que la goma arábiga tiene una carga negativa que no se ve afectada a valores de pH ácido. El fenómeno de la coacervación tiene diversas aplicaciones en Tecnología Farmacéutica, entre las que destaca la formación de microcápsulas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 13

Sistemas dispersos homogéneos: disoluciones

María Dolores Veiga Ochoa

INTRODUCCIÓN

Los sistemas dispersos homogéneos, también denominados «dispersiones moleculares», están formados por una sola fase, independientemente del número de sus constituyentes, en la que se encuentran dispersados al estado iónico o molecular el resto de componentes. Sus propiedades y parámetros fisicoquímicos se mantienen constantes en todo el sistema. Al hablar de sistemas dispersos homogéneos, habitualmente nos referimos a disoluciones. Una disolución es cualquier fase que contenga más de un componente. La disolución puede ser un gas, un líquido o un sólido, según la naturaleza de la fase dispersante. Los gases que no reaccionan químicamente son miscibles en todas proporciones (p. ej., las mezclas de CO_2 y O_2 utilizadas como estimulantes respiratorios). Los líquidos pueden disolver gases, líquidos y sólidos. Respecto a los sólidos, estos pueden formar soluciones sólidas cuando disuelven a un gas, un líquido u otro sólido; como ejemplo de estas últimas están las aleaciones metálicas: cobre y níquel, cobre y estaño (bronce), oro y níquel (oro blanco).

Las disoluciones de mayor interés en tecnología farmacéutica son las de sólidos en líquidos, dado que tanto en la elaboración de formas farmacéuticas líquidas (soluciones inyectables, jarabes, soluciones orales, lociones tópicas) como en la preparación de formas sólidas (comprimidos, formas recubiertas, etc.), la etapa de la disolución de algunos componentes puede ser determinante para la obtención de una formulación óptima. Por todo ello, en este capítulo de sistemas dispersos homogéneos sólo nos referiremos a las disoluciones de sólidos en líquidos, en las que al componente líquido lo denominamos «solvente o disolvente», y al componente sólido se le denomina «soluto», independientemente de las proporciones de ambos en la disolución.

SOLUBILIDAD Y VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

Se define el parámetro solubilidad como la cantidad máxima de soluto que admite un volumen dado de disolvente en condiciones preestablecidas de temperatura y presión, y se puede expresar como unidades de masa disueltas en una unidad de volumen. En función de las solubilidades, la Farmacopea Europea clasifica las sustancias como muy solubles, fácilmente solubles, solubles, etc. (tabla 13.1). La velocidad de disolución nos indica el tiempo necesario para que una determinada cantidad de un soluto se disuelva en un volumen dado de un solvente determinado en unas condiciones preestablecidas de temperatura y presión. En la figura 13.1 se recogen los perfiles de disolución de un soluto X en un disolvente Y, donde la solubilidad alcanzada es la misma (Z mg/100 ml), pero el tiempo necesario para disolver esa cantidad difiere en los trazados 1, 2 y 3, es decir, la velocidad de disolución es diferente:

$$Vd_1 > Vd_2 > Vd_3$$

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 13.1 Clasificación de la Farmacopea Europea en función de la solubilidad

Calificación del soluto	Cantidad de disolvente (volumen) para disolver una parte (masa) de soluto
Muy soluble	Menos de una parte
Fácilmente soluble	De una a 10 partes
Soluble	De 10 a 30 partes
Bastante soluble	De 30 a 100 partes
Poco soluble	De 100 a 1.000 partes
Prácticamente insoluble	Más de 10.000 partes

ANÁLISIS DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN

En la figura 13.2 se recoge un esquema clásico que representa las etapas del proceso de disolución de un sólido en un líquido:

1. La primera etapa corresponde a la liberación de una molécula de soluto, para lo que es necesario un aporte energético, del que hablaremos más adelante.
2. La segunda etapa sería la creación de un hueco en el disolvente del tamaño adecuado para que se pueda situar la molécula de soluto. Obviamente, en esta segunda etapa también es necesario aporte energético para vencer parcialmente las fuerzas que mantienen unidos a los componentes del disolvente y permitir la creación de un hueco.
3. La tercera etapa sería la entrada de la molécula de soluto, liberada en la primera etapa, en el hueco del disolvente, creado en la segunda etapa, y se establecerían enlaces entre la molécula del soluto y las del disolvente. Este proceso transcurre con liberación de energía.

INTERACCIONES SOLUTO-SOLUTO Y DISOLVENTE-DISOLVENTE

Con el fin de explicar de forma satisfactoria lo indicado en la figura 13.2, es necesario saber previamente qué tipos de fuerzas de unión existen entre los átomos para originar moléculas y compuestos iónicos. Así mismo, se estudiarán las fuerzas que mantienen las moléculas unidas entre sí. Es decir, se estudiarán las fuerzas de unión que existen en el soluto o en el disolvente. Dado que las fuerzas de unión existentes en el soluto son las que tiene que vencer el disolvente,

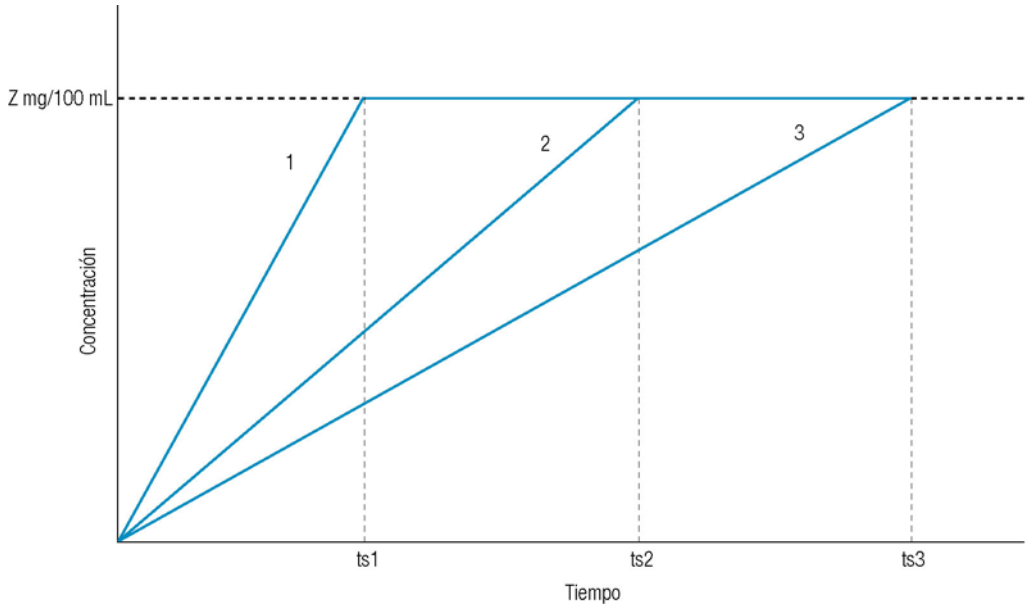


FIGURA 13.1 Perfiles de disolución de un soluto X en un disolvente Y donde la solubilidad alcanzada es la misma (Z mg/100 ml).

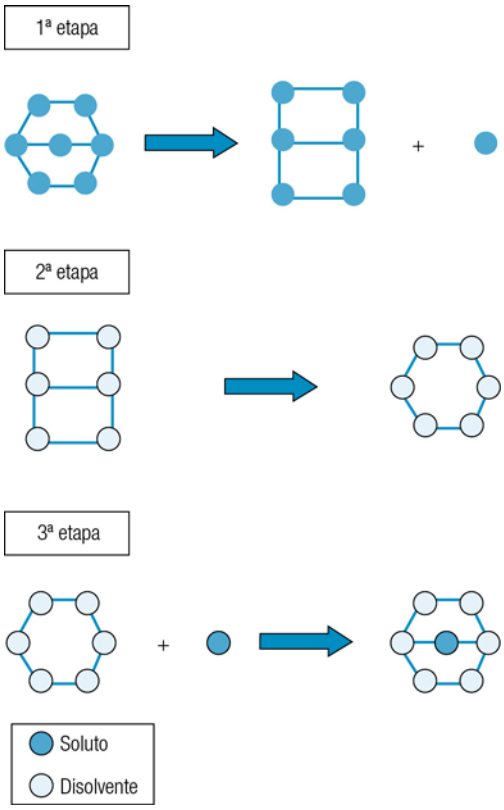


FIGURA 13.2 Etapas del proceso de disolución de un sólido en un líquido.

según la naturaleza del soluto, se escogerá el disolvente más adecuado.

Fuerzas de unión entre los átomos

Los átomos se unen entre sí por enlace iónico o covalente, según la posición que ocupen los elementos en el Sistema Periódico. La unión de átomos por enlace iónico origina compuestos iónicos, los cuales tienen carácter polar, como el ClNa. Por el contrario, la unión de átomos por enlace covalente origina moléculas con carácter no polar, como las moléculas de Cl_2, O_2, H_2, etc. Pero entre ambos extremos existen múltiples compuestos que tienen carácter covalente parcial y carácter iónico parcial. Tal es el caso del cloruro de hidrógeno, en el que los electrones del enlace están desplazados hacia el cloro. Esta tendencia al reparto desigual de los electrones del enlace depende de la posición que ocupan los elementos en el Sistema Periódico. Pauling definió esta tendencia como «electronegatividad». En la tabla 13.2 se observa que F es el elemento más electronegativo, seguido de O, N y Cl. Generalmente, cuanto mayor es la diferencia entre los valores de electronegatividad de los dos elementos, mayor es la fuerza de unión y mayor la tendencia del enlace a asumir un carácter iónico parcial. Así, la molécula tiende a ser un dipolo permanente y la sustancia tiene carácter polar. En la tabla 13.3 se recoge la diferencia de electronegatividad de los componentes de un enlace y el carácter iónico parcial de ese enlace.

TABLA 13.2 Valores de electronegatividad de diversos elementos químicos

Elemento	Electronegatividad
Hidrógeno	2,1
Sodio	0,9
Potasio	0,8
Flúor	4,0
Cloro	3,0
Oxígeno	3,5
Azufre	2,5
Nitrógeno	3,0
Carbono	2,5

Fuerzas de enlace entre moléculas

Existen diferentes fuerzas de unión entre las moléculas. Comenzaremos por las fuerzas de Van der Waals, entre las que se encuentran:

- Fuerzas dipolo-dipolo o fuerzas de Keeson: corresponden a moléculas dipolares que se unen entre sí.
- Fuerzas dipolo-dipolo inducido o fuerzas de Debye: es la unión de una molécula dipolar con una molécula apolar.
- Fuerzas dipolo inducido-dipolo inducido o fuerzas de London: permiten la unión de moléculas apolares entre sí.

Otro tipo de unión entre moléculas serían las interacciones ión-dipolo, que se subdividen en:

- Interacción ión-dipolo.
- Interacción ión-dipolo inducido.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 13.3 Diferencia de electronegatividad entre los átomos de un enlace y el carácter iónico parcial de este

Diferencia de electronegatividad	Carácter iónico parcial (%)
0,4	4
1,0	22
1,6	47
2,0	63
2,4	76

Por último, también entre las fuerzas de unión intermoleculares se encuentra el enlace de hidrógeno.

INTERACCIONES SOLUTO-DISOLVENTE

Una vez descritas las fuerzas de unión que pueden existir en el soluto o en el disolvente, se abordará el estudio de las acciones del disolvente para romper las fuerzas de unión en el soluto.

Disolventes polares

Pueden disolver diferentes solutos por procedimientos diversos:

1. Disolución de compuestos iónicos: los disolventes polares los disuelven rompiendo un enlace que es muy fuerte, para ello se orienta la parte positiva de la molécula del disolvente en torno al ión cargado negativamente y la parte negativa de la molécula del disolvente en torno al ión cargado positivamente. Esto ocurre si el disolvente tiene alto valor de constante dieléctrica. Cuanto mayor sea el valor de constante dieléctrica, mayor la solubilidad de los compuestos iónicos en el disolvente. El ejemplo más sencillo sería la disolución del ClNa en agua.
2. Disolución de electrolitos potencialmente fuertes: los disolventes polares como el agua pueden romper los enlaces covalentes de electrólitos potencialmente fuertes por reacciones ácido/base. Tal es el caso del HCl y el H_2O:

$$HC1 + H_2O \rightarrow H_3O^+ + C1^-$$

3. Por formación de enlace de hidrógeno: un disolvente polar puede disolver un soluto si es capaz de establecer con él enlaces de hidrógeno. Valga el ejemplo de la disolución de azúcares en agua o la mezcla de etanol y agua. Pero no todos los alcoholes se disuelven en agua, pues los de elevado peso molecular tienen menor polaridad y, en consecuencia, menor capacidad de originar enlaces de hidrógeno.

Disolventes no polares

Los disolventes no polares sólo son capaces de disolver solutos no polares que tengan fuerzas de atracción intermoleculares semejantes a las suyas. La disolución se logra por fuerzas de interacción dipolo inducido-dipolo inducido. Así se explica la disolución de grasas en benceno y tetracloruro de carbono.

Disolventes semipolares

Estos disolventes serán capaces de disolver solutos semipolares. También se utilizan como disolventes intermediarios (cosolvente) para que puedan inducir polaridad en disolventes no polares y conseguir que se puedan mezclar polares y no polares (p. ej, éter y agua con acetona).

EXPRESIONES MATEMÁTICAS

Una vez analizado el proceso de disolución, se van a comentar las expresiones matemáticas que cuantitativamente señalan en qué medida se produce dicho proceso. Estudiaremos las ecuaciones relativas al parámetro solubilidad y a la velocidad de disolución.

Ecuaciones que rigen el coeficiente de solubilidad

Desde un punto de vista fisicoquímico, las disoluciones se pueden clasificar en: disoluciones ideales y disoluciones no ideales.

DISOLUCIONES IDEALES

Las disoluciones ideales siguen la ley de Raoult, y son aquellas en las que no se producen modificaciones de volumen o de temperatura al mezclar el soluto con el disolvente. En las disoluciones ideales, la solubilidad del soluto sólo depende del punto de fusión y del calor molar de fusión del soluto, así como de la temperatura

de la disolución. La naturaleza del disolvente no afecta a la solubilidad en las disoluciones ideales. Por otro lado, se considera que el calor de fusión del soluto equivale al calor de disolución de este en el disolvente en el que origina una disolución ideal.

Por lo tanto, la expresión matemática sería:

$$-\log X_2^i = \frac{\Delta H_f}{2,303 \times R}\left(\frac{T_0 - T}{T \times T_0}\right)$$

donde: X_2^i es la solubilidad del soluto expresada en fracción molar; ΔH_f es el calor de fusión (entalpía de fusión); T es la temperatura de fusión (°K); T_0 es la temperatura de la disolución (°K), y R es la constante de los gases (1,987 cal/°K mol).

El subíndice *2* indica que el término se refiere al soluto y el superíndice *i* es la condición de idealidad de la disolución.

Esta ecuación no es aplicable cuando $T > T_0$, pues en este caso el soluto estaría en el estado líquido (fundido) y sería miscible con el disolvente en todas las proporciones en el caso de disoluciones ideales. Así mismo, resulta inadecuada esta expresión para temperaturas considerablemente inferiores a la de fusión, pues en ese caso no se puede considerar ΔH_f = calor de disolución.

DISOLUCIONES NO IDEALES

Son aquellas en que al mezclarlas se producen interacciones entre soluto y disolvente. Obviamente, en este caso la naturaleza del disolvente sí va a afectar a la solubilidad del soluto. Antes de comentar la expresión que predice la solubilidad en este tipo de disoluciones, recordaremos la relación existente entre la actividad de un soluto en una disolución y su concentración, que es:

$$a_2 = x_2\ \gamma_2$$

donde: $a_2$es la actividad del soluto; x_2 es la concentración en fracción molar, y γ_2 es el coeficiente racional de actividad.

Si aplicamos logaritmos:

$$log\ a_2 = log\ x_2 + log\ \gamma_2$$

En una disolución ideal:

$$log\ a_2 = log\ x_2^i$$

Dado que:

$$\gamma_2 = 1$$

Entonces, la expresión (1) quedaría:

$$-log\ a_2 = -\log X_2^i \frac{\Delta H_f}{2,303 \times R}\left(\frac{T_0 - T}{T \times T_0}\right)$$

En el caso de disoluciones no ideales:

$$log\ X_2 = log\ a_2 - log\ \gamma_2$$

Al cambiar de signo esta expresión:

$$-log\ X_2 = -log\ a_2 + log\ \gamma_2$$

Y la solubilidad de un soluto que origina una disolución no ideal cumpliría la siguiente expresión:

$$-\log X_2 = \frac{\Delta H_f}{2,303 \times R}\left(\frac{T_0 - T}{T \times T_0}\right) + \log \gamma_2$$

Así, la solubilidad, en fracción molar, de una disolución no ideal se expresa como la suma de dos términos: solubilidad de disolución ideal + el logaritmo del coeficiente de actividad.

Si $\log \gamma_2$ es > 0, ocurrirá que $-\log X_2$ aumenta, es decir, X_2 disminuye, es decir, en ese caso, la solubilidad no ideal será menor que la solubilidad ideal. A estas disoluciones que presentan valores de solubilidad inferiores a la solubilidad ideal se les denomina «soluciones normales o regulares».

Si $\log \gamma_2$ es < 0, ocurrirá que $-\log X_2$ disminuye, es decir, X_2 aumenta, es decir, en ese caso, la solubilidad no ideal es mayor que la solubilidad ideal. A estas disoluciones que presentan valores de solubilidad mayores a la solubilidad ideal se les denomina «soluciones solvatadas».

Si $\log \gamma_2$ es = 0, ocurrirá que $-\log X_2$ no cambia y $X_2 = X_2^i$. En este caso, la disolución tiene un comportamiento ideal.

Una vez demostrada la importancia del valor de log γ_2, se analizará de qué parámetros depende log γ_2.

En la figura 13.3, similar a la figura 13.2, se recogen las energías implicadas en cada etapa del proceso de disolución. Así, la separación de una molécula de soluto se produce con un gasto energético w_{22}, para vencer las interacciones soluto-soluto. La creación de un hueco en el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

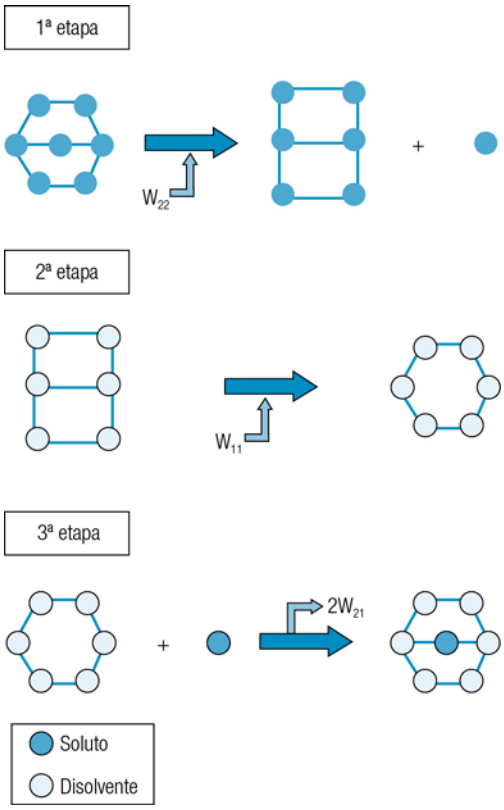


FIGURA 13.3 Energías implicadas en cada etapa del proceso de disolución.

disolvente, de dimensiones adecuadas al tamaño de la molécula de soluto, en la segunda etapa, supone un gasto energético w_{11}, para vencer las interacciones disolvente-disolvente. Por último, en la tercera etapa, la interacción de la molécula del soluto con el disolvente implica cerrar el hueco originado en torno a la molécula del soluto, lo que transcurre con un desprendimiento energético $2\,w_{21}$. El trabajo total del proceso sería:

$$w_{22} + w_{11} - 2\,w_{21}$$

Según demostraron Scatchard, Hildebrand y Wood:

$$\ln \gamma_2 = (w_{22} + w_{11} - 2\,w_{12})\frac{V_2\Phi_1^2}{RT}$$

donde: V_2 es el volumen molar del soluto considerado como un líquido sobreenfriado de la disolución; Φ_1 es la fracción de volumen del disolvente; R es la constante de los gases, y T es la temperatura.

En el caso de solutos y disolventes no polares o moderadamente polares, donde las fuerzas de atracción son fuerzas de Van der Waals, podemos considerar que:

$$w_{22} \approx w_{11}$$

Y en consecuencia:

$$w_{12} = \sqrt{w_{11} \times w_{22}}$$

Así, se puede expresar:

$$\ln \gamma_2 = \left[w_{11} - 2(w_{11}w_{22})^{1/2} + w_{22}\right]\frac{V_2\Phi_1^2}{RT}$$

Los términos dentro del corchete corresponden a un cuadrado perfecto, y su valor siempre será un número positivo, lo que asegura un número positivo también a log γ_2.

Así:

$$X_2 < X_2^i$$

Es decir, en este caso de solutos y disolventes no polares o moderadamente polares los valores de solubilidad serán menores a los de una disolución ideal, dado que originan disoluciones normales o regulares.

En el caso de solutos y disolventes polares, se puede decir que:

$$w_{11} + w_{22} < 2w_{21}$$

$$\ln \gamma_2 = (w_{22} + w_{11} - 2\,w_{12})\frac{V_2\Phi_1^2}{RT}$$

La ecuación anterior tendrá siempre un valor negativo, y en consecuencia $-\log X_2$ disminuirá, con lo que aumentará X_2. Esto quiere decir que $X_2 > X_2^i$, lo que explica que en disoluciones solvatadas (las formadas por solutos y disolventes polares) el parámetro solubilidad sea mayor que en el caso de una disolución ideal.

Factores que modifican la solubilidad de un soluto en un disolvente

Una vez estudiados de forma teórica los parámetros que condicionan la solubilidad, se analizará qué factores se pueden modificar a nivel práctico para modificar la solubilidad de un soluto.

TEMPERATURA A LA QUE SE REALIZA LA DISOLUCIÓN

En las disoluciones ideales, según queda reflejado en la ecuación anterior, la temperatura influye de manera directamente proporcional. Al aumentar la temperatura disminuye el valor de To − T, luego disminuye −log X_2^i, lo que implica aumento de X_2^i. La misma influencia se produce en las disoluciones no ideales normales o regulares.

En el caso de solutos iónicos que se disuelven en disolventes polares (agua), la influencia de la temperatura será distinta según el calor de disolución (ΔHD) sea positivo, negativo o igual a 0.

$$\Delta HD = \Delta H_{sublimación} - \Delta H_{hidratación}$$

donde: $\Delta H_{sublimación}$ es la energía necesaria para separar de 1 mol de una sustancia iónica sus iones al estado gaseoso, y $\Delta H_{hidratación}$ es el calor liberado cuando se hidratan los iones gaseosos.

Si $\Delta H_{sublimación} > \Delta H_{hidratación}$, ΔHD será positivo.

Si $\Delta H_{sublimación} = \Delta H_{hidratación}$, ΔHD será 0.

Si $\Delta H_{sublimación} < \Delta H_{hidratación}$, ΔHD será negativo.

Así, con ΔHD positivo, al aumentar la temperatura, aumentará la solubilidad. Con ΔHD = 0, al aumentar o disminuir la temperatura, no se modificará la solubilidad, y cuando ΔHD tiene un valor negativo, al aumentar la temperatura disminuirá la solubilidad. En la figura 13.4 se recoge la influencia de la temperatura en la solubilidad en agua de algunos compuestos iónicos.

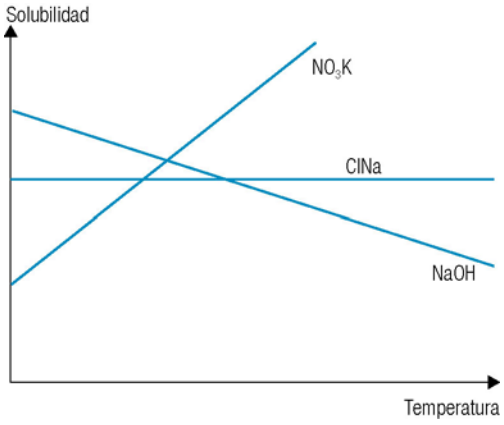


FIGURA 13.4 Relación temperatura-solubilidad de algunos compuestos.

CONSTANTE DIELÉCTRICA DEL MEDIO

La constante dieléctrica mide la polaridad del disolvente. Cada soluto, según su estructura molecular, requiere un medio determinado para disolverse. Se podría decir que el soluto presenta exigencias de constante dieléctrica. En la figura 13.5 se recoge una representación imaginaria de cómo influye la constante dieléctrica (ϵ) de un disolvente sobre la solubilidad de un determinado soluto. Se observa cómo al ir aumentado la constante dieléctrica del medio aumenta la solubilidad del soluto, hasta que llega a un valor máximo (disolvente con constante dieléctrica más adecuada al soluto), a partir del cual de nuevo decrece la solubilidad, lo que indica lo inadecuado de esos solventes con mayores valores de constante dieléctrica para solubilizar ese soluto. Se podría generalizar que cada soluto tiene un disolvente óptimo en cuanto a valor de constante dieléctrica, y dado que este parámetro (adimensional) tiene la propiedad aditiva, se podría recurrir a mezclas de disolventes para obtener el idóneo para un soluto dado.

pH DEL MEDIO

El pH del medio influye en la solubilidad cuando el soluto es un ácido o una base, dado que en estos casos la solubilidad es función de la ionización del soluto.

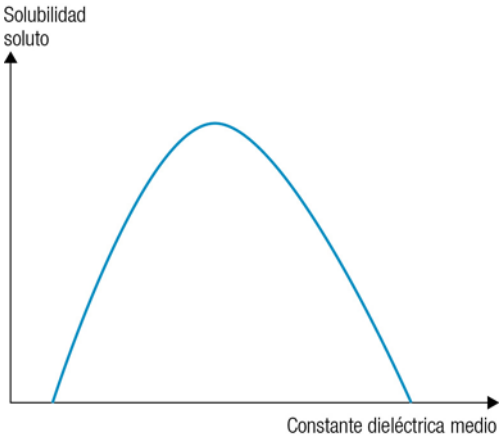


FIGURA 13.5 Influencia de la constante dieléctrica (ϵ) de un disolvente sobre la solubilidad de un determinado soluto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

En el caso de ácido débil:

$$Solubilidad\ total = [MH] + [M^-]$$

donde: MH es la solubilidad del soluto sin ionizar. La solubilidad intrínseca del soluto (So) es un valor independiente del pH del medio. M^- es la solubilidad del soluto ionizado. Varía en función del pH del medio. Depende, así asimismo, del propio soluto (Ka):

$$Ka = [M^-]\,[H^+] / [MH]$$

$$[M^-] = Ka\,[MH] / [H^+]$$

$$Solubilidad\ total = [MH] + Ka\,[MH] / [H^+]$$

$$St = So + Ka \cdot So / [H^+]$$

$$(St - So) / So = Ka / [H^+]$$

Si aplicamos logaritmos:

$$lg\,(St - So) - lg\,So = lg\,Ka - lg\,[H^+] = pH - pKa$$

Si aplicamos antilogaritmos:

$$(St - So) / So = 10^{pH-pKa}$$

$$St = So + So\ 10^{pH-pKa}$$

$$St = So\,(1 + 10^{pH-pKa})$$

Según los valores de pH del medio, se pueden dar tres situaciones:

$$pH = pKa \rightarrow St = So(1 + 1) = 2So$$

$$pH > pKa \rightarrow St > 2So$$

$$pH < pKa \rightarrow 2So > St > So$$

Similar deducción se puede realizar para conocer la solubilidad de un compuesto con carácter básico en función de su pKb y el pH del medio.

Recursos tecnológicos para solubilizar solutos escasamente solubles en agua

Hasta ahora se han descrito los factores, en general, susceptibles de modificar la solubilidad de un soluto en un disolvente. Sin embargo, concretamente en Tecnología Farmacéutica lo que se busca es solubilizar o incrementar la solubilidad de determinados solutos en fluidos acuosos. El agua es el disolvente por excelencia que se utiliza para la elaboración de formas farmacéuticas líquidas, debido a que es un fluido inocuo, se encuentra en el organismo en elevada proporción y es de bajo coste.

Por ello vamos a estudiar los recursos que en desarrollo galénico se pueden utilizar para mejorar la solubilidad de determinados principios activos.

INTRODUCCIÓN DE RESTOS HIDRÓFILOS EN LA MOLÉCULA DEL SOLUTO

Se puede modificar la estructura de la molécula siempre que no se afecten sus características farmacológicas, con la incorporación de grupos alcohólicos ($-OH$), carboxílicos ($-COOH$) o sulfónicos ($-SO_3H$). Así se incrementa la solubilidad en agua. También de este modo se pueden formar sales que serán más hidrosolubles.

ESTERIFICACIÓN DE LA MOLÉCULA

El éster es más hidrosoluble. Después de la administración del fármaco en forma esterificada, cuando alcanza el plasma, por la acción de las estearasas allí existentes, se escinde el éster y queda libre la molécula del principio activo. Para producir la esterificación se recurre a la utilización de ácidos normalmente polivalentes, que pueden ser de naturaleza inorgánica, como el fosfórico, o bien orgánicos, cómo el ácido succínico.

ADICIÓN DE SUSTANCIAS HIDROTRÓPICAS

Los agentes hidrotrópicos se caracterizan por formar complejos con el fármaco a disolver; complejos que son mucho más solubles en agua que el principio activo puro. Como agentes hidrotrópicos se encuentran la nicotinamida, N-N-dietilnicotinamida, N-N-dimetilbenzamida, etc. Otro tipo de sustancias capaces de formar complejos son las ciclodextrinas, moléculas cíclicas formadas por 6, 7 u 8 unidades de glucosa que conforman la α-, β- y γ-ciclodextrina, respectivamente. Son hidrosolubles, aunque no todas en la misma medida. Presentan estructura toroide con un hueco de diferente tamaño capaz de albergar a distintas moléculas, siempre que estas posean forma y tamaño adecuados. Estas formaciones se denominan complejos de

inclusión y normalmente los fármacos poco hidrosolubles que son capaces de formar complejos con las ciclodextrinas ven incrementada su solubilidad en agua. En soluciones acuosas las moléculas de soluto formando complejo están en equilibrio dinámico con las moléculas libres. Por ello, las ciclodextrinas son capaces de aumentar la solubilidad acuosa de muchos fármacos poco hidrosolubles sin cambiar su capacidad intrínseca para atravesar las membranas lipofílicas (Duan et al, 2005). La β-ciclodextrina es de las tres anteriormente citadas la que por su tamaño resulta más adecuada para solubilizar fármacos, pero también es de las tres la que presenta menor hidrosolubilidad. Para paliar esta característica se han obtenido derivados de la β-ciclodextrina, incluyendo en las moléculas de glucosa sustituyentes capaces de aumentar su hidrofilia, tal es el caso de la 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina. Además, por regla general, la capacidad solubilizante de esta última es mayor que la de la β-ciclodextrina. En la figura 13.6 se recoge la evolución de la solubilidad en agua de un soluto imaginario en presencia de concentraciones crecientes de β- y 2-hidroxipropil-β-ciclodextrina.

ADICIÓN DE AGENTES TENSIOACTIVOS

Los agentes tensioactivos son sustancias anfifílicas, es decir, presentan en su estructura una parte lipófila y una parte hidrófila. Si un agente tensioactivo se pone en un medio acuoso, sus moléculas tienden a orientarse con la parte polar en contacto con el agua y el resto apolar hacia el exterior. Cuando la concentración de tensioactivo rebasa un determinado valor se agrupan sus moléculas originando micelas. La concentración necesaria para que se formen estas se denomina «concentración micelar crítica». En la figura 13.7 se muestra un esquema de una molécula de un tensioactivo y la disposición de esas moléculas en un medio acuoso formando una micela.

Si se añade una sustancia no hidrosoluble a un medio acuoso con micelas, el soluto poco hidrosoluble se puede incluir en el interior de la zona apolar de la micela, se disuelve y así aumenta la solubilidad del soluto. En la figura 13.8 se representa el incremento en la solubilidad de tres solutos (A, B y C) en un medio acuoso con concentraciones crecientes de un tensioactivo. Obsérvese que mientras la concentra-

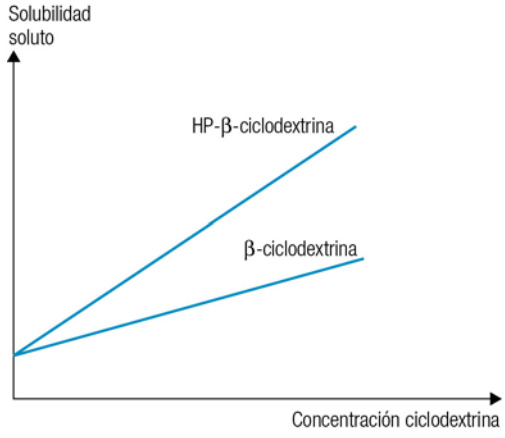


FIGURA 13.6 Evolución de la solubilidad en agua de un soluto a concentraciones crecientes de distintas ciclodextrinas.

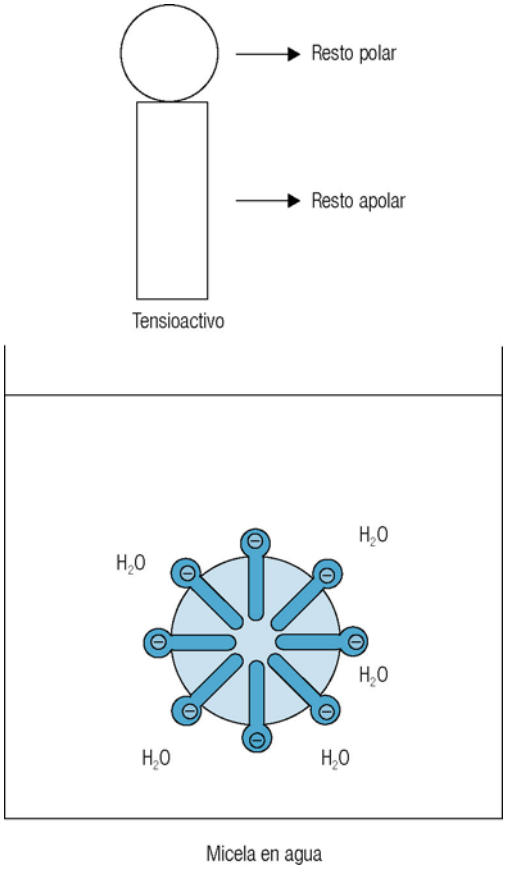


FIGURA 13.7 Disposición de moléculas de tensioactivo para formar una micela.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

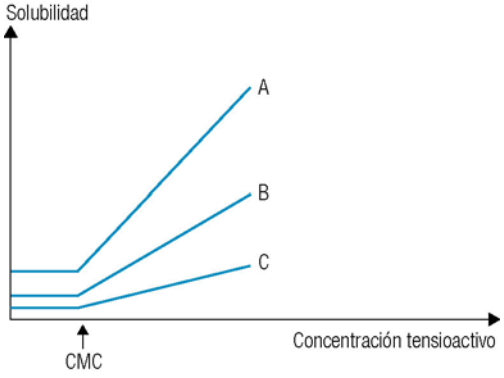


FIGURA 13.8 Influencia de la concentración de tensioactivo en la solubilidad de tres solutos (A, B y C).

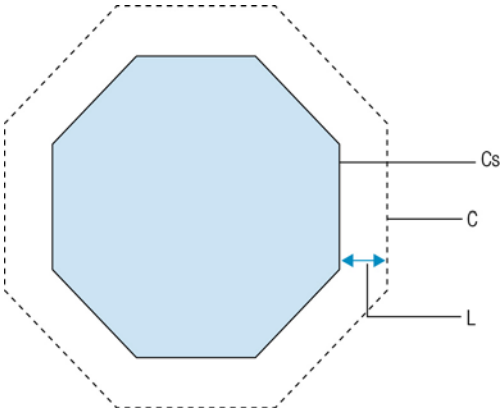


FIGURA 13.9 Esquema de la capa de difusión en torno a una partícula en disolución.

ción del surfactante no rebasa la concentración micelar crítica no se produce aumento en la solubilidad de los solutos.

Una vez analizados los recursos tecnológicos para solubilizar solutos poco hidrosolubles se puede concluir que la elección de uno u otro se realizará después de un conocimiento profundo de la sustancia a disolver para evitar incompatibilidades y procesos de degradación.

Ecuaciones relativas a la velocidad de disolución

La velocidad a la que un soluto se disuelve en un disolvente fue propuesta, en términos cuantitativos, por Noyes y Whitney en 1897, y elaborada posteriormente por otros autores. La ecuación se puede escribir como:

$$\frac{dW}{dt} = \frac{D \times A \times (C_s - C)}{L}$$

donde: dW/dt es la velocidad de disolución, variación de la cantidad de soluto disuelto en la unidad de tiempo; D es el coeficiente de difusión del soluto en la disolución (constante); A es el área superficial del soluto expuesto; L es el espesor de la capa de difusión; C_s es la solubilidad del soluto (coeficiente de solubilidad), y C es la concentración de soluto disuelto a tiempo (t).

La teoría de la disolución asume que existe una capa de difusión de espesor L que separa la partícula del soluto del resto del disolvente (fig. 13.9). En esta capa de difusión, la concentración de soluto disuelto varía desde C_s, en la zona más próxima al sólido, hasta C, en la proximidad del resto del disolvente. Esta capa de difusión puede mantener un espesor constante y mínimo controlando la agitación del sistema, pues al aumentar la agitación disminuye L y viceversa. Como D también es una constante, si controlamos L, la ecuación de Noyes y Whitney se puede escribir:

$$\frac{dM}{dt} = K \times A \times (C_s - C)$$

donde K es la constante intrínseca de velocidad de disolución.

Factores que afectan a la velocidad de disolución

A la vista de la ecuación de Noyes y Whitney se deducen los factores que condicionan la velocidad de disolución:

- Superficie de las partículas del soluto, condicionada por el tamaño de partícula.
- Espesor de la capa de difusión, condicionado por la agitación.
- Solubilidad del soluto.

Si la agitación es constante también será constante L, y no afectará a la velocidad de disolución. Por otro lado, todos los factores susceptibles de modificar el parámetro solubilidad (C_s) también lo serán de modificar la velocidad de disolución. En consecuencia, la superficie del sólido a disolver es un factor de

gran importancia en la velocidad de disolución. Cuanto menor sea el tamaño de partícula de un sólido, mayor será su superficie y su velocidad de disolución. En el caso de fármacos poco solubles, el tamaño de partícula, que controla su disolución, puede ser la etapa limitante en su absorción. De ahí la gran importancia que se da en Tecnología Farmacéutica a los procesos de reducción de tamaño de partícula y al análisis granulométrico.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 14

Sistemas dispersos heterogéneos: suspensiones

M. Ángeles Elorza Barroeta y M. Concepción Civera Tejuca

INTRODUCCIÓN

Desde el punto de vista fisicoquímico, las suspensiones farmacéuticas son sistemas dispersos heterogéneos, constituidos por dos fases que contienen el o los principios activos y aditivos. La fase continua, fase externa o medio de dispersión, la mayoría de las veces es un líquido o un semisólido casi siempre acuoso, aunque en algunos casos puede ser orgánico u oleoso (Nutam, 2010). La fase dispersa o fase interna la forman partículas sólidas (fármacos) finamente divididos, insolubles en la fase continua, pero redispersables en esta.

Desde el punto de vista farmacotécnico, las suspensiones son formas farmacéuticas semisólidas o líquidas constituidas por fármacos sólidos e insolubles dispersos en un vehículo apropiado.

Estas dispersiones, generalmente groseras (tamaño de partícula entre 1 y 50 μm), son sistemas termodinámicamente inestables en los que las partículas suspendidas tienden a sedimentar, dando lugar a una forma farmacéutica en la que no existe uniformidad de dosis.

Las suspensiones son formas de dosificación muy útiles cuando el fármaco es insoluble en agua o en medios acuosos, si el principio activo es soluble en agua, pero presenta características organolépticas desagradables cuando se administra por vía oral, si se administra vía oral a pacientes con dificultades de deglución y es difícil de ajustar la dosis requerida, cuando el fármaco en disolución puede degradarse por hidrólisis u oxidación o debido a la actividad microbiana. La mayoría de los fármacos descubiertos recientemente son muy hidrofóbicos, y tienen solubilidad limitada. En otros casos, algunos principios activos pasan largo tiempo en el tracto gastrointestinal o en la precórnea; para estos fármacos, la suspensión es una forma ideal de administración, ya que proporciona mejor estabilidad química, mayor área superficial y con frecuencia mayor biodisponibilidad que las soluciones acuosas, comprimidos o cápsulas (Ali, 2010).

En los últimos años se están utilizando como sistemas de liberación controlada y/o sostenida porque:

- El efecto terapéutico se mantiene sin fluctuaciones durante largos períodos de tiempo.
- Disminuye la posibilidad de que el paciente olvide el tratamiento.
- La velocidad de cesión del principio activo se puede controlar a través de las características del vehículo.
- Comparando las suspensiones con las formas de dosificación en solución, la concentración del fármaco es relativamente más alta.

APLICACIONES FARMACÉUTICAS DE LAS SUSPENSIONES

Las suspensiones farmacéuticas se pueden utilizar como formas de posologías orales, lociones aplicadas sobre la piel o las mucosas oculares, entre otras, y en preparaciones inyectables de administración

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

parenteral. También están disponibles en aerosoles de aplicación tópica en la piel o internamente por vía pulmonar (Nutam, 2010).

Las suspensiones orales y parenterales, además de presentarse como una solución, se pueden preparar de forma extemporánea, esto reduce al mínimo la degradación del fármaco en el medio acuoso. Las suspensiones tópicas pueden prepararse en forma de loción o como preparados semisólidos, como las pastas, que tienen una alta concentración de partículas dispersada habitualmente en una base de parafina o en una base de emulsión, como la crema de zinc. Las preparaciones parenterales se pueden formular en un vehículo oleoso para conseguir una cesión sostenida del fármaco.

En la actualidad hay muchas formulaciones en suspensión, por ejemplo, vía oral se administran antiácidos, antibacterianos, analgésicos, antihelmínticos, anticonvulsionantes, antifúngicos; polvos antibióticos secos y lociones tópicas para diversas enfermedades de la piel, dado que los principios activos sólidos se adhieren mejor a la piel cuando se administran en suspensiones que cuando se aplican como polvos tópicos; como inyectables intramusculares con antidiarreicos o intravenosos con anticancerígenos. También se administran como suspensiones vacunas con microorganismos muertos, como la del cólera, difteria y tétanos, y algunos medios de contraste radiológico, como el sulfato de bario.

SUSPENSIONES FLOCULADAS Y DEFLOCULADAS

Una suspensión se considera estable según la teoría DLVO cuando todas las partículas permanecen diferenciadas. Sin embargo, en las suspensiones farmacéuticas, el tamaño de las partículas es muy grande ($> 1\ \mu m$), y el sistema tiende a sedimentar. Las partículas dispersas en medios acuosos adquieren carga por adsorción específica de iones o, en el caso de que tengan grupos ionizables en la superficie, por ionización de estos (Florence y Attwood, 2006). Cuando entre las partículas dispersas predominan las fuerzas de repulsión eléctrica, que surgen de la interacción de la doble capa eléctrica que rodea las partículas, sobre las fuerzas de atracción, fuerzas de Van der Waals tipo London, las partículas suspendidas se mantienen como entidades separadas formando lo que se conoce como «sistemas defloculados».

Si representamos la energía neta de la interacción, que es la suma de las energías de repulsión y atracción, frente a la distancia entre las partículas, obtenemos una curva que presenta un máximo y dos mínimos, el primero para distancias cortas y el segundo para distancias grandes (fig. 14.1). Cuando la energía de repulsión es alta la barrera de potencial también es alta, se opone a la colisión de las partículas y el sistema permanece defloculado (mínimo primario). En estos sistemas defloculados la velocidad de sedimentación es lenta, impidiendo que el líquido quede atrapado en el sedimento. El sedimento se forma lentamente y las partículas más pequeñas van rellenando los huecos que dejan las grandes. Las partículas que están en la parte inferior del sedimento se van comprimiendo por el peso de las que se sitúan encima, de este modo las partículas vencen la barrera de la repulsión permitiendo unirse físicamente a las partículas, esto da lugar a un sedimento duro y compacto difícil de resuspender *(caking)* (Sinko, 2006). El sobrenadante tiene un aspecto turbio incluso cuando hay sedimento visible.

Cuando las fuerzas de repulsión disminuyen lo suficiente para que predominen las fuerzas de atracción (segundo mínimo), las partículas se aproximan dando lugar a agregados que se unen débilmente denominados «flóculos». Como los flóculos son unión de varias partículas, son más grandes y pesados que las partículas individuales, por lo tanto, su velocidad es alta y depende de la porosidad del flóculo. El sedimento que se forma rápidamente es voluminoso y poco compacto, porque los flóculos conservan su estructura y se puede redispersar con facilidad por simple agitación. El líquido sobrenadante es transparente, debido a que las partículas coloidales están atrapadas en el interior de los flóculos y sedimentan con estos.

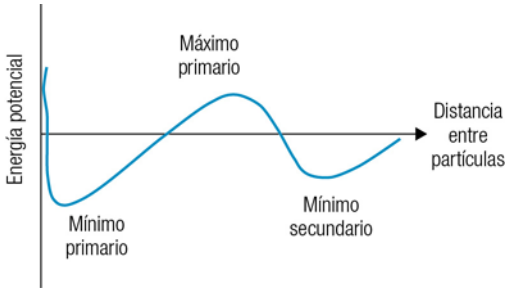


FIGURA 14.1 Representación de la energía neta de la interacción entre partículas de la suspensión frente a la distancia entre partículas.

TABLA 14.1 Parámetros que definen las suspensiones floculadas y defloculadas

Parámetros	Suspensiones floculadas	Suspensiones defloculadas
Fuerza eléctrica predominante	Fuerzas atractivas	Fuerzas repulsivas
Velocidad de sedimentación	Rápida	Lenta
Sobrenadante	Claro	Turbio
Sedimento	Voluminoso, fácil de redispersar	Compacto, no redispersable

En la tabla 14.1 se resumen los diferentes parámetros que definen las suspensiones floculadas y defloculadas.

En la formulación farmacéutica se procura obtener suspensiones floculadas porque se homogenizan con mayor facilidad y ofrecen más fiabilidad en su dosificación. Como veremos más adelante, existen numerosos compuestos que permiten un mejor control de la estabilidad y de la sedimentación de las partículas.

FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD FÍSICA DE LAS SUSPENSIONES

La estabilidad física de las suspensiones podría definirse como una condición en la que las partículas dispersas no se agregan y permanecen distribuidas de forma uniforme en la suspensión. Por razones termodinámicas esta situación ideal no suele ocurrir en la práctica, ya que las partículas se depositan. Por lo tanto, podríamos redefinirlo: si las partículas sedimentan, se deberían redispersar rápidamente por agitación moderada.

A continuación estudiaremos los principales factores de los que depende la estabilidad física de las suspensiones.

Humectabilidad

Las suspensiones se preparan con sólidos insolubles dispersos en un medio generalmente acuoso. Algunos de estos sólidos se mojan con facilidad por el agua y se dispersan en toda la fase acuosa con un mínimo de agitación. Muchos materiales sólidos son demasiado hidrófobos para ser mojados por el agua y forman agrupaciones de partículas grandes y porosas dentro del líquido o permanecen flotando en la superficie a pesar de su alta densidad. La adherencia puede ser el resultado de una capa de aire, materiales grasos u otras impurezas que cubren la superficie de las partículas. En consecuencia, el objetivo de la humectación es reemplazar el aire en contacto con la superficie de las partículas por el medio de dispersión.

Para que un líquido humedezca totalmente a un sólido debe disminuir la energía libre superficial expresada por la ecuación:

$$\Delta G = \gamma \Delta A$$

donde: ΔG es la variación de la energía libre superficial (J); γ es la tensión interfacial (N m^{-1} o J m^{-2}), y ΔA es el incremento de área superficial (m^2).

Cuanto menor sea ΔG, la suspensión es más estable termodinámicamente, y alcanza el equilibrio cuando ΔG = 0, por lo tanto, un sistema con partículas muy finas es muy inestable termodinámicamente, porque el área es muy grande y el sistema tiende a agregarse para reducirla.

La baja adhesión de los polvos hidrofóbicos es debida a altas tensiones interfaciales entre la fase interna y el medio de dispersión, entonces el ángulo de contacto entre el sólido y el líquido es muy alto. Cuando se añade un agente humectante, este se adsorbe a la superficie del sólido desplazando el aire y, por consiguiente, disminuyendo la tensión interfacial, es decir, haciendo el sistema más estable.

La humectación de sólidos se puede determinar por la ecuación de Young:

$$\gamma_{s/v} = \gamma_{s/l} + \gamma_{l/v} \cos\theta$$

donde: θ es el ángulo de contacto y γ es la tensión interfacial entre las diferentes fases: sólida (S), líquida (L) y vapor (V).

Cuando la partícula está humectada forma un ángulo con la interfase aire-líquido de 90°, mientras que si flota, el ángulo es mayor que 90°, y si está sumergida, menor que 90°.

Los agentes humectantes reducen la tensión interfacial sólido-líquido y la líquido-vapor.

Los agentes humectantes más utilizados en las suspensiones farmacéuticas son los *agentes*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con actividad superficial, también conocidos como «tensioactivos». Su molécula consta de dos partes: una polar, grupo de cabeza, y otra apolar, formada por cadenas hidrofóbicas. Cuando estos tensioactivos se añaden a la suspensión, las cadenas hidrocarbonadas se adsorben a la superficie de las partículas hidrofóbicas, mientras que los grupos polares se proyectan hacia el medio acuoso y se hidratan reduciendo de este modo $\gamma_{s/v}$. Estos efectos reducen el ángulo de contacto y aumentan la dispersabilidad del polvo. Los agentes con actividad superficial más adecuados a este fin son aquellos con equilibrio hidrófilo-lipófilo entre 7 y 9, y a concentraciones inferiores al 0,1%. Disminuyen la tensión superficial sólido-líquido y la líquido-vapor. Para uso oral se suelen utilizar como humectantes los polisorbatos *(tween)* y los ésteres de sorbitano *(span)*; en las aplicaciones tópicas, también se pueden utilizar el laurilsulfato sódico y el dioctilsulfosuccinato sódico. La elección para la vía parenteral está más limitada, siendo los más utilizados los polisorbatos, las lecitinas y algunos poloxámeros.

La concentración del tensioactivo en el sistema debe estar bien evaluada, ya que una baja concentración no consigue los fines deseados y un exceso puede dar espumas, la formación de un sistema defloculado o características organolépticas desagradables.

Otro grupo de agentes humectantes son los *coloides hidrofílicos*, como carboximetilcelulosa, goma de tragacanto, bentonita y silicatos de aluminio y magnesio. Se disponen alrededor de las partículas sólidas formando capas multimoleculares que le dan a la partícula un carácter más hidrófilo, y pueden aumentar la viscosidad del sistema. Cuando la concentración es alta pueden formar geles viscosos y, a menor concentración, sistemas defloculados. Un tercer grupo de productos que favorece la humectación es la adición de *disolventes solubles en agua* en la dispersión. Su misión es reducir la tensión superficial líquido-vapor favoreciendo la humectación, como, por ejemplo, etanol, glicerina, propilenglicol, etc.

Velocidad de sedimentación

La sedimentación es una consecuencia de la acción de la gravedad sobre la fase dispersa y la diferencia de densidad entre las dos fases que constituyen el sistema. Para poder controlarla se deben conocer los factores físicos que afectan a la velocidad de sedimentación de las partículas en condiciones ideales y no ideales. El movimiento browniano, además de la ausencia o presencia de flóculos, ejerce en la velocidad de sedimentación un efecto significativo que, para partículas esféricas, y cuando el movimiento descendente de las partículas no es lo suficientemente rápido para causar turbulencias (flujo laminar), se expresa por la ley de Stokes:

$$v = \frac{2r^2(\rho_1 - \rho_2)g}{9\eta}$$

donde: v es la velocidad de sedimentación (cm s^{-1}); r es el radio de las partículas (cm); ρ_1 y ρ_2 son las densidades de la fase dispersa y del medio de dispersión, respectivamente (g cm^{-3}), y η la viscosidad de la fase externa *(poises)*.

El parámetro que más influye en la velocidad de sedimentación es el tamaño de la partícula (r), porque está elevado al cuadrado, luego para disminuir la velocidad de sedimentación hay que reducir el diámetro de la partícula dispersa y/o aumentar la viscosidad del medio dispersante.

La ley de Stokes se cumple cuando el sistema posee una sedimentación libre, es decir, cuando no existe interacción entre las partículas o de estas con las paredes del recipiente que las contiene, es decir, para suspensiones diluidas. Dependiendo de las características de las partículas a agregarse y de la concentración de la fase interna, la velocidad de caída en la interfase, v′ se expresa por la ecuación:

$$v' = v\,E^n$$

donde: v es la velocidad de sedimentación de Stokes; E representa la porosidad inicial del sistema, que es la fracción de volumen inicial de una suspensión uniforme que varía de 0 a 1, y n es una medida del impedimento del sistema, y tiene un valor constante para cada sistema.

Los parámetros que expresan cuantitativamente la velocidad de sedimentación son dos: volumen de sedimentación y grado de floculación. El *volumen de sedimentación* (F) es la relación en el equilibrio entre el volumen de sedimentación (V_{sed}) y el volumen total de la suspensión (V_T). También se puede obtener del cociente entre la altura de sedimento (h_∞) y la altura inicial de la suspensión (h_o):

$$F = \frac{V_{sed}}{V_T} = \frac{h_\infty}{h_0}$$

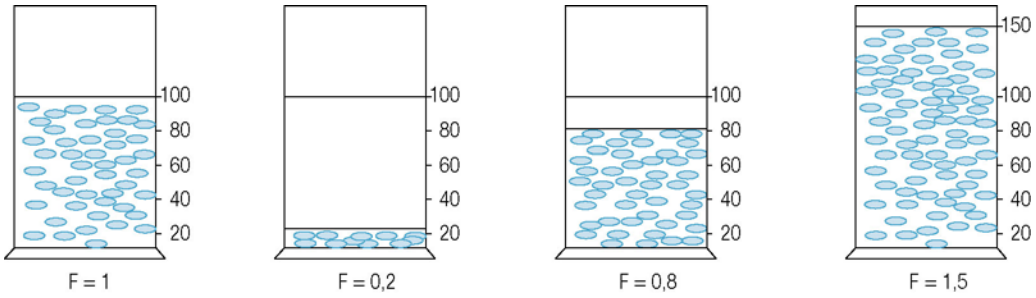


FIGURA 14.2 Medida del volumen de sedimentación (F) por el método de la probeta.

Para medir F, generalmente se utiliza el método de la probeta (fig. 14.2). Se usan probetas de 100 ml con diámetro estándar para que no se produzca el frenado de la sedimentación. El valor de F varía entre > 1 y < 1. En las suspensiones ideales F = 1 no hay sedimento aparente aun cuando el sistema esté floculado. Normalmente F es menor que 1, es decir, menor que el volumen original de la suspensión. Por ejemplo, si el volumen de sedimentación es 0,8, indica que el 80% del volumen de la suspensión está ocupado por los flóculos. El valor de F en las suspensiones defloculadas es bajo (p. ej., 0,2%). Es posible que F presente valores superiores a 1, esto sucede cuando los flóculos formados en la suspensión están sueltos y su volumen es mayor que el volumen original de la suspensión (p. ej., F = 1,5).

El volumen de sedimentación sólo da una idea cualitativa sobre la sedimentación de la suspensión, ya que carece de cualquier punto de referencia significativo.

El *grado de floculación* β relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión floculada (F) con el volumen del sedimento de la suspensión cuando está defloculada (F_∞):

$$\beta = \frac{F}{F_\infty}$$

El volumen del sedimento de la suspensión (F_∞) es la relación del volumen del sedimento defloculado ($V_{sed\ def}$) al volumen total de la suspensión:

$$F_\infty = \frac{V_{seddef}}{V_T}$$

Sustituyendo:

$$\beta = \frac{V_{sed}/V_T}{V_{sedef}/V_T} = \frac{V_{sed}}{V_{seddef}}$$

Según los ejemplos anteriores, $\beta = 0{,}8 / 0{,}2 = 4$, luego la solución floculada crea un sedimento 4 veces mayor que la solución defloculada.

El grado de floculación es un parámetro más fundamental que F, porque relaciona el volumen de sedimentación de la suspensión floculada con el sistema defloculado. Los agentes que actúan modificando la viscosidad del medio se adsorben sobre la superficie de las partículas dificultando no sólo la sedimentación sino también el crecimiento cristalino. Cuando se adicionan a la suspensión estos agentes viscosizantes hay que tener en cuenta la compatibilidad química con el fármaco, el pH del medio dispersante, la reproducibilidad de los resultados, el bajo coste, etc. Los más utilizados son los *polisacáridos naturales*, como alginato, goma arábiga, carragaen y goma de guar. La mayoría de ellos son aniónicos, por lo que son incompatibles con los fármacos catiónicos. A concentraciones inferiores al 0,1% se comportan como coloides protectores, y a concentraciones superiores, como espesantes. Son muy susceptibles a la contaminación bacteriana.

Los *derivados de la celulosa* (carboximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y celulosa microcristalina) son capaces de aceptar electrólitos sin modificar su estabilidad, y se contaminan fácilmente por microorganismos. Casi todos estos productos son aniónicos.

Los *polímeros sintéticos*, como carbómeros, polivinilpirrolidona, soluble en agua fría, y muchos disolventes orgánicos, alcohol polivinílico, soluble en agua caliente y mezclas hidroalcohólicas, y los polietilenglicol de diferentes masas moleculares se pueden utilizar a pH ácido y a distintas concentraciones.

Las *arcillas coloidales*, como bentonita, hectorita, caolín, dióxidos de silicio y silicatos de aluminio y magnesio, son sustancias capaces de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

hincharse en presencia de agua y formar mucílagos o geles con propiedades tixotrópicas. Suelen ser aniónicos, y son más estables a pH alcalino, mientras que el alcohol y los electrólitos disminuyen su viscosidad.

Tamaño y forma de la partícula dispersada

El tamaño y la forma de las partículas dispersas son fundamentales para la estabilidad de las suspensiones, ya que no sólo influyen en la velocidad de sedimentación sino que también pueden afectar a la viscosidad, floculación, solubilidad, velocidad de disolución y biodisponibilidad de la suspensión.

Como predice la ley de Stokes, las partículas de diámetro pequeño tienden a sedimentar más lentamente que las grandes; sin embargo, las partículas pequeñas tienen tendencia a formar sedimentos más duros que las grandes, si no están floculadas. En una suspensión concentrada, las interacciones entre las partículas pueden dar lugar a suspensiones más viscosas o tixotrópicas. Las partículas más pequeñas tienen mayor área superficial con relación al peso que las grandes, lo que favorece la interacción entre las partículas y puede producir características reológicas deseables (Swarbrick, 2003). En las dispersiones diluidas, la viscosidad depende del tamaño; sin embargo, en las suspensiones concentradas, el efecto del tamaño de la partícula en la viscosidad depende del equilibrio de fuerzas hidrodinámicas y brownianas.

La mayoría de las suspensiones farmacéuticas contienen sólidos polidispersos, y la distribución de tamaño de las partículas puede desempeñar un papel importante en la estabilidad física de la suspensión. En una suspensión en la que el medio interno presenta una distribución estrecha de tamaños (monodispersa), la velocidad de sedimentación es uniforme, y permite predecir las propiedades de la suspensión de lote a lote, es decir, la repetibilidad de la suspensión final.

Las partículas que no presentan forma esférica vuelven la suspensión más viscosa y muestran un flujo dilatante por tener mayor área de contacto. El tamaño de partícula tiene gran implicación en la biodisponibilidad del fármaco disperso en la suspensión. Las suspensiones acuosas pueden ser útiles como medio de distribución en el organismo de principios activos con baja solubilidad en agua; para estos fármacos la velocidad de disolución de las partículas puede ser un factor limitante en la absorción. En estos casos, la velocidad y la extensión de absorción del principio activo pueden mejorarse cuando las partículas presentan un tamaño pequeño. Estas partículas se disuelven con mayor rapidez que las grandes, dado que presentan mayor superficie por unidad de peso del fármaco. Por último, la uniformidad de dosis, en la vida del producto, mejorará si las partículas dispersas tienen un tamaño relativamente pequeño.

Crecimiento cristalino

El crecimiento cristalino, también conocido como maduración de Ostwald, es un factor de gran importancia en las suspensiones, ya que afecta a la sedimentación, estabilidad física, redispersabilidad, aspecto y biodisponibilidad de las partículas dispersas en el medio continuo. La suspensión no permanece igual durante su vida útil, y una de las razones para este cambio es la formación de cristales. Las partículas dispersas, por lo general, presentan una población de tamaño polidispersa; comparativamente, en las partículas más pequeñas, la energía libre superficial es mayor que en la partículas grandes y, además, las partículas pequeñas son mucho más solubles en la fase continua. Si aumenta la temperatura también aumenta la solubilidad de estas partículas pequeñas, y en consecuencia disminuye su tamaño. Cuando desciende la temperatura los principios activos disueltos se cristalizan en la superficie de las partículas que hay en suspensión, así las partículas más grandes aumentan de tamaño, este fenómeno se aprecia en fármacos poco solubles. Este problema se puede solucionar en parte utilizando partículas monodispersas o añadiendo a la suspensión agentes con actividad superficial o polímeros con afinidad por la superficie del sólido disperso.

Cuando en la preparación de las suspensiones se utilizan fármacos polimórficos también pueden crecer cristales. La forma menos estable del principio activo es la más soluble, y a medida que el fármaco cambia a una forma más estable, la solubilidad disminuye y se produce la cristalización. Este problema se puede evitar utilizando el polimorfo más estable o una combinación de agentes suspensores, como celulosa microcristalina y carboximetilcelulosa (Zietsman, 2007).

Potencial zeta

La mayoría de las partículas dispersas en agua presentan cargas, bien porque adsorben específicamente iones, o porque tienen en su superficie grupos ionizables que se ionizan.

Si la carga proviene de la ionización, esta va a depender del pH de la fase continua. Como en las partículas coloidales las fuerzas repulsivas surgen por la interacción de la doble capa eléctrica con las partículas adyacentes, la magnitud de la carga se puede determinar midiendo la movilidad electroforética que se establece cuando a la suspensión se le aplica un campo eléctrico. A partir de la velocidad de migración de las partículas cargadas (μ), cuando se aplica el campo eléctrico, se puede medir el potencial zeta (ζ), según la ecuación propuesta por Henry:

$$\mu = \frac{\zeta \varepsilon}{4\pi\eta} f(\kappa a)$$

donde: *f(κa)* varía entre 1 para κa pequeño y 1,5 para κa grande; ϵ es la constante dieléctrica de la fase continua, y η la viscosidad de la dispersión (Florence y Attwood, 2006).

El potencial zeta de la suspensión varía cuando se añaden agentes floculantes, tensioactivos y otros aditivos que mejoran la estabilidad del sistema. Supongamos que se prepara una suspensión con partículas cargadas positivamente —la suspensión tiene un potencial zeta positivo— y con el tiempo forman un sedimento no redispersable. Si se añade a la suspensión como agente floculante un fosfato, las partículas que inicialmente tienen carga positiva se rodean de carga negativa y el potencial zeta disminuye, pudiendo llegar a ser ligeramente negativo. En este intervalo de potencial zeta muy poco por encima (+) y muy poco por debajo (−) de 0 se observa que el volumen de sedimentación aumenta hasta alcanzar un valor máximo donde la suspensión es fácilmente redispersable por agitación. Si seguimos añadiendo el agente floculante, las partículas se cargan negativamente, el potencial zeta se hace muy negativo y volvemos a tener una suspensión con sedimento no redispersable por agitación (fig. 14.3).

FLOCULACIÓN CONTROLADA

Cuando se elabora una suspensión con fines farmacéuticos se procura que esté floculada, es decir, que tenga unas propiedades de sedimentación deseables, porque se homogeneiza con mayor facilidad y ofrece más fiabilidad en su dosificación. Se puede alcanzar una floculación controlada por una combinación de la

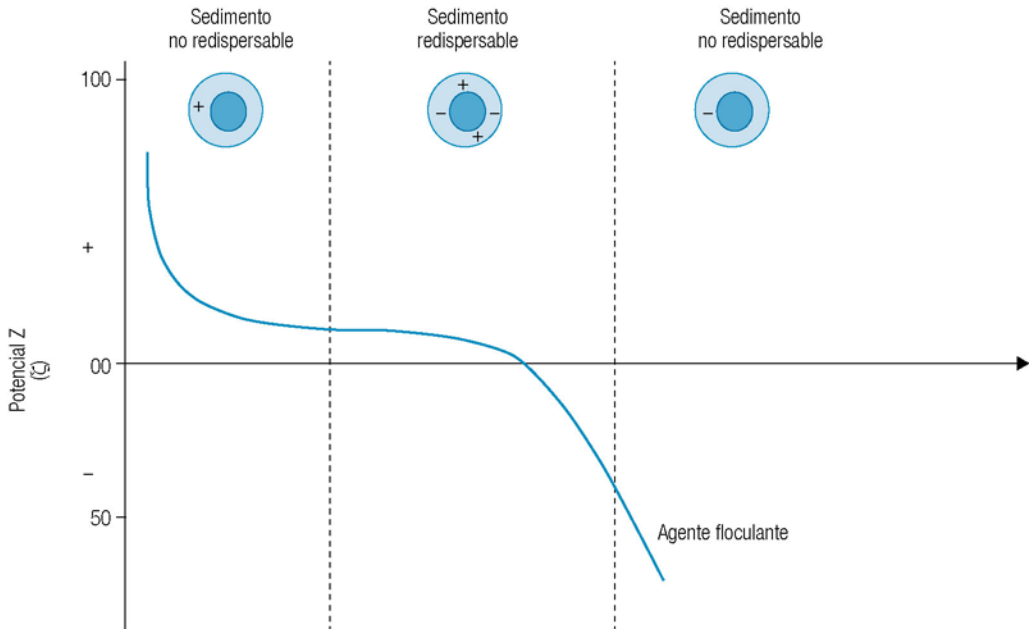


FIGURA 14.3 Influencia del potencial zeta en la redispersabilidad de la suspensión.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

regulación del tamaño de la partícula con el uso de agentes floculantes.

En la preparación de una suspensión el primer paso es la humectación de las partículas, seguido de la adición de los agentes suspensores. Dependiendo de la carga de las partículas y de los agentes humectantes, la suspensión resultante puede estar floculada o defloculada (tabla 14.1). Si la suspensión obtenida está defloculada, el siguiente paso sería añadir los agentes floculantes.

Existen numerosos compuestos que permiten un mejor control de la estabilidad y sedimentación de las partículas, entre ellos tenemos los electrólitos, los agentes de conectividad superficial y los polímeros.

Los *electrólitos* actúan como agentes floculantes, y reducen la barrera eléctrica entre las partículas, como lo demuestra el descenso del potencial zeta y la formación de puentes entre las partículas adyacentes, dando lugar a estructuras escasamente organizadas, los flóculos. Esta floculación va a depender de la valencia de los contraiones, los más poderosos son los trivalentes, generalmente poco usados debido a su toxicidad. Los más utilizados son las sales sódicas de acetatos, fosfatos y citratos a una concentración tal que no se produzca una inversión de la carga de la partícula y se forme una suspensión defloculada.

Respecto a los *agentes con actividad superficial*, se han utilizado tanto los iónicos como los no iónicos: la concentración necesaria para alcanzar este efecto es crítica, dado que estos compuestos pueden actuar como agentes humectantes y defloculantes. Los tensioactivos iónicos causan floculación por neutralización de la carga y los no iónicos, debido a su estructura, se adsorben en la superficie de más de una partícula formando de este modo las estructuras floculadas.

Los *polímeros* con cadenas lineales o ramificadas forman una red semejante a los geles que se adsorbe a la superficie de las partículas dispersas manteniéndolas floculadas. Los polímeros hidrófilos actúan como coloides protectores, y evitan que las partículas se unan por impedimento estérico. Estos polímeros en solución presentan flujo seudoplástico, y esta propiedad sirve para promover la estabilidad física de la suspensión. También, al igual que los agentes iónicos, pueden dar suspensiones floculadas y defloculadas. Los polímeros electrolíticos se pueden ionizar en el medio acuoso, y el grado de ionización dependerá del pH y de la fuerza iónica del medio de dispersión. Estos polímeros son capaces de actuar de forma electrostática y estérica.

Actualmente se están utilizando como agentes floculantes los *liposomas*; estas pequeñas vesículas lipídicas que encapsulan espacios acuosos son atóxicas y de diferente tamaño. Los liposomas con carga positiva se están utilizando para prevenir la formación de sedimentos no redispersables, ya que se adsorben en la superficie de las partículas con carga negativa.

FLOCULACIÓN EN VEHÍCULOS ESTRUCTURADOS

Los vehículos estructurados son generalmente soluciones acuosas de polímeros naturales o sintéticos, como metilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica, goma arábiga, tragacanto y bentonita, entre otros, que pueden utilizarse solos o en combinación, y su misión es disminuir la velocidad de sedimentación. Tienen una naturaleza plástica o seudoplástica, y un cierto grado de tixotropía. Aunque la floculación controlada cumple los requisitos fisicoquímicos para una suspensión farmacéutica, el producto final puede tener mal aspecto si el volumen del sedimento (F) no está próximo o es igual a 1; por lo tanto, en la práctica se añaden agentes suspensores.

Dependiendo de la carga inicial de la partícula, del agente floculante y del polímero utilizado como vehículo estructurado o agente suspensor, se pueden crear incompatibilidades (no olvidemos que la mayoría de los coloides hidrófilos están cargados negativamente). Los problemas de incompatibilidad se presentan cuando la suspensión se prepara con partículas de carga negativa que se floculan con electrólitos catiónicos, como por ejemplo el cloruro de aluminio. Si posteriormente añadimos el hidrocoloide, se observa una masa que no tiene acción suspensora y que sedimenta rápidamente. En ese caso se puede utilizar un coloide protector, como los aminoácidos grasos o la gelatina, que tiene carga positiva por encima del punto isoeléctrico que cambia el signo de las partículas a positivo. En este caso se puede utilizar un electrólito aniónico para producir los flóculos, que son compatibles con los agentes suspensores de carga negativa. En resumen, sobre las partículas con carga positiva, negativa o neutra se añade un adsorbente catiónico para obtener partículas recubiertas con carga positiva, seguidamente se adiciona un floculante aniónico cuya misión es formar los

flóculos (tendríamos una suspensión de partículas floculadas), y finalmente se añade el agente suspensor con carga negativa para obtener la suspensión final.

COMPONENTES DE LA SUSPENSIÓN

La formulación de una suspensión farmacéutica requiere el conocimiento de las propiedades fisicoquímicas tanto de la fase dispersa como del medio de dispersión. El material utilizado para prepararlas debe ser cuidadosamente seleccionado, teniendo en cuenta la vía de administración, el destino de la aplicación y los posibles efectos adversos. Los factores que influyen en la buena formulación los podemos resumir en los siguientes puntos:

- *Propiedades interfaciales del material suspendido*: los polvos que presentan tensión interfacial baja se humectan con facilidad y el sedimento se redispersa fácilmente.
- *Tamaño de las partículas en suspensión:* cuanto menor tamaño tengan las partículas, más lenta es la velocidad de sedimentación, pero si son muy pequeñas forman sedimentos compactos difíciles de resuspender. Recordemos que el tamaño afecta a la absorción, la disolución y la biodisponibilidad del agente terapéutico.
- *Viscosidad del medio de dispersión:* si la viscosidad es muy alta, disminuye la velocidad de sedimentación del material dispersado; sin embargo, pone en peligro otras propiedades deseables, como el flujo en la aguja hipodérmica, en el caso de suspensiones parenterales, la extensibilidad de las suspensiones tópicas y la facilidad de la administración de las suspensiones orales.

Además de las fases dispersa y dispersante, humectantes y viscosizantes, también son componentes de la formulación, si así lo requiere, los colorantes y correctores del sabor y olor, que deben ser atóxicos y químicamente inertes, los conservantes que se utilizan para prevenir el crecimiento bacteriano, amortiguadores de pH que se adicionan si el fármaco tiene grupos ionizables con el fin de mantener baja la solubilidad, o con el fin de controlar la ionización de los agentes conservadores o viscosizantes o para mantener el pH. Se añaden agentes osmóticos para que la suspensión tenga una presión osmótica semejante a los fluidos biológicos. Este factor es importante cuando se preparan suspensiones oftálmicas o inyectables. Los agentes osmóticos más utilizados en las suspensiones oftálmicas son la dextrosa, el manitol y el sorbitol, y en las inyectables, cloruro sódico, sulfato sódico, dextrosa, manitol y glicerol.

Cuando las partículas del fármaco finamente divididas y humectadas se añaden sobre la fase continua, se obtiene una dispersión uniforme de partículas defloculadas. Con el fin de aumentar la estabilidad de esta dispersión podemos incorporar la suspensión en vehículo estructurado. Como producto final obtendremos una suspensión defloculada en un vehículo estructurado con elevado potencial zeta, alta viscosidad de la fase dispersante, sedimentación lenta de las partículas y resuspensión difícil. Podemos añadir a la suspensión un agente floculante, resultando una suspensión floculada, con alta velocidad de sedimentación y fácil redispersión, o bien adicionar un agente defloculante y, posteriormente, un vehículo estructurado, así obtendremos una suspensión floculada en un vehículo estructurado que se caracteriza por presentar bajo potencial zeta, alta viscosidad, sedimentación rápida y fácil redispersión del sedimento.

ELABORACIÓN INDUSTRIAL

El farmacéutico puede abordar la preparación de suspensiones a pequeña escala con un equipo reducido, como un mortero para reducir el tamaño de las partículas, donde posteriormente se añade el agente humectante en pequeñas alícuotas, y una vez humectado el polvo se añade al envase definitivo, donde se adiciona el medio de dispersión. En dicho medio, si las partículas están defloculadas debe incorporarse un vehículo estructurado o un agente floculante, o viceversa.

La preparación de las suspensiones a gran escala implica una serie de pasos. El primero consiste en obtener partículas de tamaño apropiado y monodisperso, mediante pulverización. Hay diversos tipos de máquinas moledoras, como el molino de martillos, que reduce el tamaño del polvo por el impacto de martillos rotatorios; el molino de bolas, que consta de numerosas bolas de acero o de cerámica en un contenedor que gira, reducen el tamaño por roce e impacto; el molino de chorro, que reduce el tamaño de la partícula por un chorro de aire turbulento que circula a alta velocidad; el molino de rodillos, que consta de dos o más rodillos que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

giran a diferente velocidad y reducen el tamaño de las partículas por compresión y corte, y el molino coloidal.

Una vez reducido el tamaño de las partículas del fármaco, se trata con una pequeña cantidad de agua que contiene el humectante y se deja reposar varias horas hasta la completa humectación. Simultáneamente se disuelve o se dispersa el agente suspensor en la fracción principal de la fase externa y la mezcla se deja reposar hasta su total hidratación. Con el tiempo, las partículas humectadas se añaden lentamente sobre el agente suspensor hidratado, posteriormente se añaden los electrólitos y los agentes correctores de pH con cuidado para evitar cambios en las cargas y, finalmente, se incorporan los conservadores, modificadores del olor y sabor, y los colorantes.

Con el fin de obtener una buena distribución de la fase dispersa, se utilizan mezcladores de alta velocidad de propela, como los agitadores de ancla, los mezcladores de cuchillas giratorias o los equipos Elmix® o Ultra-Turrax®.

Una vez preparada la suspensión, se utilizan los homogenizadores, cuyo objetivo es desagregar las partículas secundarias, e incluso reducir las partículas primarias que aún resulten gruesas. Para obtener una distribución más fina y homogénea de la fase dispersa podemos utilizar diferentes equipos, como los aparatos de tobera y rebote, dispositivos ultrasónicos y, el más utilizado, el molino coloidal, que consta de un estator y un rotor de forma cónica que se mueve dentro de este a alta velocidad, la suspensión o las partículas entran por gravedad y por cizalla se refinan o se reduce el tamaño de partícula.

ENSAYOS PARA EVALUAR LA CALIDAD DE LAS SUSPENSIONES FARMACÉUTICAS

Recordemos que las suspensiones son cinéticamente estables, pero termodinámicamente inestables, por lo tanto, la mayoría de los controles están destinados a evaluar la estabilidad física y química de las suspensiones.

Estabilidad física

La estabilidad física de las dispersiones groseras se puede determinar según los siguientes parámetros:

- *Determinación del tamaño y distribución de tamaño de las partículas:* se utilizan técnicas microscópicas, difracción de luz láser o contadores Coulter.
- *Volumen de sedimentación:* se puede establecer mediante el uso de probetas, para ello se deja la suspensión durante cierto tiempo en reposo en el interior de la probeta y se mide la altura de la suspensión y del sedimento. Si representamos gráficamente el volumen de sedimentación frente al tiempo, a partir de la pendiente se calcula la velocidad de sedimentación. Cuanto menor sea la pendiente, menor será la velocidad de sedimentación.
- *Viscosidad:* tanto en la etapa de preparación, agente suspensor en el medio líquido, como en el producto final y en el almacenamiento. Se utilizan viscosímetros de Brookfield o cono-plato para los líquidos no newtonianos, o los de Ostwald o Ubbelohde para los que presentan flujo newtoniano. Se pueden observar diferentes viscosidades aparentes, se puede determinar la existencia de niveles con distintos grados de agregación y estructuración, y, por lo tanto, detectar cambios en el almacenamiento.
- *Potencial zeta:* nos permite establecer la estabilidad física de la suspensión. Se pueden utilizar técnicas electroforéticas, y actualmente se utiliza la anemometría láser-doppler, que nos permite conocer la estabilidad máxima.
- *Envejecimiento:* para predecir el efecto del envejecimiento son muy útiles los ciclos de congelación-fusión, ya que facilitan el crecimiento cristalino. Estos ciclos no se pueden realizar si la suspensión está formulada con glicerina.
- *pH:* se controla el pH de los diferentes agentes que participan en la formulación de la suspensión y de las dos fases de las que consta, antes y después de la mezcla.
- *Análisis cuantitativo del contenido de agente terapéutico:* una vez agitada la suspensión, se toma una muestra para cuantificar la cantidad de principio activo que posteriormente se analiza por técnicas adecuadas.
- *Ensayo de disolución:* perfil de disolución de 500 mg de la suspensión a 37 °C en 900 ml de corrector de pH fosfato, pH 7,2, utilizando el método USP con paletas a 25 rpm.
- *Ensayos microbiológicos:* nos permiten conocer la eficacia del conservante

Las suspensiones, en general, se deben guardar protegidas de la luz y en frío.

Estabilidad química

Para determinar la estabilidad química se suele utilizar un método simplificado, en el que se asume que la degradación sólo tiene lugar en la suspensión y es de primer orden. El efecto de la temperatura sobre la estabilidad del agente terapéutico y la velocidad de la reacción siguen la teoría clásica, y no es una limitante de la velocidad de degradación.

Con respecto a la estabilidad química de las suspensiones farmacéuticas, debemos tener en cuenta tres procesos: hidrólisis, oxidación y fotodegradación. Para solucionar estos problemas debemos variar los parámetros de formulación. Con el fin de evitar la hidrólisis, podemos reducir la solubilidad del fármaco en el vehículo o ajustar el pH, para evitar la catálisis ácida o básica, disminuir la temperatura de conservación o recurrir a la liofilización de la suspensión. Para minimizar la oxidación podemos añadir a la formulación un antioxidante, eliminar el oxígeno en los procesos de fabricación y envasado o disminuir la temperatura de conservación. Si se produce la fotodegradación con el fármaco en suspensión podemos disminuir la solubilidad del agente terapéutico en el vehículo con el fin de evitarla.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 15

Sistemas dispersos heterogéneos: emulsiones

Miguel de Castro Vítores y M. Carmen Lozano Estevan

CONCEPTOS Y APLICACIONES

Se definen las emulsiones como un sistema disperso estabilizado mediante la adición de un agente emulgente adecuado, de dos fases inmiscibles, donde ambas, la fase interna y la externa, son líquidas. El tamaño de partícula de la fase interna varía entre 0,5 y 100 μm.

Según el tamaño del glóbulo, de la partícula de la fase interna, su aspecto puede variar desde blanquecino lechoso para tamaños de glóbulo grande a translúcido para los glóbulos más pequeños.

Para que la emulsión esté bien formulada:

- El producto debe ser homogéneo, por lo menos desde la agitación del envase hasta la extracción de la cantidad requerida.
- Si aparece un sedimento, debe resuspenderse fácilmente con una agitación moderada.
- Si hay que aumentar la viscosidad para que disminuya la velocidad de sedimentación de las partículas, esta viscosidad resultante no puede ser tan elevada que haga que la extracción del envase y la transferencia al lugar de aplicación sean difíciles.
- Cualquier partícula suspendida debe ser pequeña y de tamaño uniforme para que el producto sea homogéneo y no presente textura arenosa.

Las aplicaciones más habituales de las emulsiones en farmacia son:

- Preparación de mezclas relativamente estables de dos líquidos inmiscibles, protegiendo el fármaco de la oxidación, hidrólisis.
- Enmascarar sabores desagradables de ciertos fármacos por vía oral.
- Formular medicamentos por vía tópica y sobre mucosas, con fines dermatológicos y cosméticos.
- Administrar medios de contraste o nutrientes por vía intravenosa.
- Elaborar formas de liberación modificada, gracias al control de la cesión del fármaco.

TIPOS DE EMULSIONES

Según la *consistencia de la emulsión*, las podemos clasificar en:

- *Emulsiones fluidas:* propiedades externas típicas de los líquidos. Destinadas a administrar medicamentos por cualquier vía.
- *Emulsiones consistentes:* pomadas, cremas y supositorios. La fase interna es líquida.

Las emulsiones farmacéuticas suelen consistir en una mezcla de una fase acuosa con otra fase compuesta por varios aceites o ceras. El signo de la emulsión corresponde con la naturaleza de la fase externa, ya sea la fase acuosa (A), ya sea la fase oleosa (O). De esta forma, según el *signo de la emulsión*, tenemos:

- Emulsión de agua en aceite, acuooleosas (A/O): emulsión de fase externa oleosa, fase interna

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

acuosa. En general, este tipo se usa para administración intramuscular y tópica.
- Emulsión de aceite en agua, oleoacuosas (O/A): para vías de administración oral e intravenosa.

También se pueden formar *emulsiones múltiples:*

- *Emulsión A/O/A:* se pueden encerrar varias gotas de agua en gotas de aceite de mayor tamaño que a su vez se dispersan en agua.
- *Emulsión O/A/O:* signo contrario a la anterior.

Las emulsiones múltiples se pueden utilizar para la administración de fármacos de acción retardada.

Por último, podemos indicar que cuando el tamaño de los glóbulos es muy reducido, de 1 μm hasta 1 nm (tamaño coloidal), la emulsión resultante se denomina *microemulsión*, y tiene propiedades similares a los sistemas micelares.

Para identificar el signo de la emulsión podemos realizar varias pruebas:

- *Pruebas de miscibilidad con aceite y agua:* la emulsión sólo será miscible con líquidos que sean miscibles con su fase continua.
- *Mediciones de conductividad:* los sistemas con fases continuas acuosas conducirán fácilmente la electricidad, mientras que los de fase continua oleosa no lo harán.
- *Pruebas de tinción:* se usan colorantes hidrosolubles y liposolubles, uno de ellos teñirá la fase continua.

EMULGENTES

Cuando se agitan juntos dos líquidos inmiscibles, se forma una emulsión pasajera. La subdivisión de una fase en pequeños glóbulos es una situación termodinámicamente inestable, y, por lo tanto, las pequeñas gotas tenderán a unirse, y con ello se producirá la separación de las fases.

Para evitar este proceso de separación de las fases es necesario añadir un agente tensioactivo a la superficie de contacto de los glóbulos, de manera que modifique, disminuya, la tensión superficial entre las fases acuosa y oleosa, de forma que facilite el proceso de emulsificación y aumente la estabilidad.

A los tensioactivos que se emplean en la formulación de emulsiones se les denomina «emulgentes».

En general, en la preparación de emulsiones se suele emplear más de un emulgente.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS EMULGENTES

Los emulgentes ayudan a estabilizar la emulsión por uno o varios de los siguientes mecanismos.

Formación de una barrera mecánica

El agente emulsionante puede formar una barrera de separación entre las gotitas de la fase dispersa y la fase continua. Se distinguen tres barreras de separación:

1. *Coloides hidrófilos.* Estos materiales, que en general muestran poca actividad superficial, se adsorben en la superficie de contacto aceite-agua formando multicapas. Estas multicapas son generalmente resistentes a la ruptura y forman una barrera que impide la fusión de las gotitas.

   Además, en algunos casos, estas sustancias también se pueden ionizar, aumentando la repulsión electrostática y, por lo tanto, la resistencia a la fusión de las gotitas.
2. *Películas de superficie de contacto.* En este caso, la barrera de separación está formada por un agente tensioactivo que forma una única capa de separación.

   Normalmente el tensioactivo suele ser una mezcla de varios componentes, uno liposoluble y otro hidrosoluble, que se disuelven por separado en las fases correspondientes y al mezclarlos forman un complejo en la superficie de contacto. También se usan ceras emulsificantes compuestas por mezclas de los componentes.

   Si los agentes emulsificantes son iónicos, aparte del efecto de barrera, se producirá un efecto emulsificante debido a las repulsiones electrostáticas.

   Y, en cualquier caso, si el emulsificante es no iónico, también se estabiliza el sistema gracias a un efecto estérico.
3. *Partículas sólidas.* Las emulsiones pueden estabilizarse con partículas sólidas finamente divididas si son humedecidas preferentemente por una de las fases y poseen suficiente adhesión mutua como para formar una película alrededor de las gotitas dispersas.

Estabilización por efecto estérico

En este caso se emplean emulgentes no iónicos que impiden el acercamiento de las gotitas de la fase dispersa, normalmente a una distancia no inferior al doble del tamaño de la capa formada en la superficie de estas, impidiendo de esta manera la posibilidad de coagulación de la fase. Se dice que es un efecto de origen entálpico generado por cadenas poliméricas hidratadas.

Estabilización electrostática

Cuando hay cargas se produce una repulsión electrostática entre las superficies de las gotas de la fase dispersa, y con ello se impide su acercamiento y colisión, lo que protege contra la coalescencia de las gotitas.

Modificación de la tensión superficial

La disminución de la tensión superficial ayuda a mantener la emulsión.

FORMACIÓN DE LA EMULSIÓN

Si dos líquidos inmiscibles, como el aceite (fase oleosa, O) y el agua (fase acuosa, A), y un agente emulsificante se agitan juntos, se rompen en gotas y se forma una mezcla inestable de un sistema A/O y otro O/A. A continuación, uno de los dos, aceite o agua, tendrá mayor tendencia a unirse nuevamente y será el que finalmente forme la fase externa de la emulsión.

Los dos factores más importantes para determinar que la emulsión resultante sea del tipo A/O o O/A son:

1. Proporción en la que se mezclen las dos fases. La fase que se encuentre en mayor cantidad tenderá a formar la fase continua.
2. Tensión superficial entre los líquidos.

El factor más importante es la tensión superficial, producida entre las dos fases por la adsorción del emulsificante sobre la superficie de contacto entre las dos fases.

En términos generales, son las características polares o no polares del agente emulsificante lo que más contribuye al tipo de emulsión que se forma. Esta observación experimental viene resumida en la regla de Bancroft: «La fase externa, continua, es aquella en la que es más soluble el emulgente».

De esta forma, los sistemas iónicos que son más solubles en agua tienden a formar emulsiones O/A, mientras que sistemas emulgentes no iónicos o poco disociados tienden a formar emulsiones del tipo A/O. Además, como la protección contra la coalescencia es mayor cuando la barrera de protección en la superficie de las gotitas está formada por un emulgente polar, la cantidad de fase dispersa en las emulsiones de tipo O/A puede ser superior al 50%, mientras que para las emulsiones A/O este límite es inferior, ya que suelen estar compuestas por emulgentes no polares.

TRABAJO EN LA FORMACIÓN DE EMULSIONES

Para preparar una emulsión es necesario realizar un trabajo para conseguir que uno de los líquidos se subdivida en gotas pequeñas en el seno del otro, y, como consecuencia irremediable, se aumente la superficie de contacto entre las dos fases.

La simplificación más habitual es considerar que las gotas que forman la fase interna son gotas de forma esférica, con un volumen dado por el volumen de la esfera ($V = 4/3\ \pi\ r^3$), y una superficie dada por la superficie de la esfera ($S = 4\ \pi\ r^2$).

Y con esto, el trabajo necesario para formar la emulsión viene dado por:

$$\Delta W = 3\ \gamma_{AB}\ V/r$$

donde: ΔW representa el trabajo; γ_{AB} es la tensión superficial entre los dos líquidos inmiscibles, dada en mN/m; V es el volumen, y r el radio de las gotas de la fase interna.

La tensión superficial γ_{AB} dependerá de la naturaleza de los líquidos puestos en contacto; en general, las emulsiones son mezclas de una fase acuosa con diferentes fases oleosas.

Los valores de tensiones superficiales de algunos compuestos aislados y en agua se presentan en la tabla 15.1.

Los emulsificantes tienden a disminuir la tensión superficial entre las fases y, por lo tanto, a disminuir el trabajo necesario para formar la emulsión, aparte de estabilizarla.

De la misma forma, conociendo las características de los líquidos que forman la emulsión y el trabajo empleado en generarla, se puede determinar el tamaño medio de las gotas de la fase interna.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 15.1 Valores de tensión superficial (γ) de algunas sustancias puras y con agua ($\gamma_{L/A}$)

	γ (mN/m) del líquido	$\gamma_{L/A}$ (mN/m) del líquido-agua
Agua	72	
Aceite de oliva	36	33
Ácido oleico	33	16
Cloroformo	27	33
n-octanol	27	8,5
Éter etílico	17	11

EQUILIBRIO HIDRÓFILO-LIPÓFILO

El sistema de equilibrio hidrófilo-lipófilo (EHL), también llamado balance hidrófilo-lipófilo (HLB, siglas en inglés), aprovecha la circunstancia de que una barrera interfacial más hidrófila favorece las emulsiones O/A, mientras que una barrera menos polar, más lipófila, favorece las emulsiones A/O, para predecir el comportamiento del emulgente.

De esta forma, Griffin, en 1949, propuso un índice numérico con el que se indica el predominio de las características hidrófilas o lipófilas del emulgente. Este número es el EHL del emulgente.

La escala de Griffin da valores numéricos de 1 a 20, tomando como referencia el oleato sódico puro (EHL 20) y el ácido oleico puro (EHL 1). Para valores intermedios:

$$EHL = 1W1 + 20W2$$

donde: *W1* es la fracción del peso del ácido oleico y *W2* es la fracción del peso del oleato sódico.

Los tensioactivos que tienen un valor bajo de EHL dan lugar a sistemas A/O, mientras que los de alto EHL dan lugar a sistemas O/A. En concreto, valores por encima de EHL de 9 representan sistemas solubles en agua; entre 6 y 9, dispersables en agua, y por debajo de 6, solubles en aceite. Más en concreto, según el valor de EHL tendremos:

- Solubilizantes: valores entre 15 y 18.
- Detergentes: valores entre 13 y 15.
- Emulsificantes O/A: valores entre 8 y 16.
- Humectantes: valores entre 7 y 9.
- Emulsificantes A/O: valores entre 3 y 6.
- Antiespumantes: valores entre 2 y 3.

En la tabla 15.2 se muestran algunos valores del índice EHL actuales para diferentes tensioactivos.

Sin embargo, siempre hay que tener en cuenta lo siguiente:

- La solubilidad del tensioactivo y su EHL varían con la temperatura.
- Cada fase lipófila requiere un EHL determinado para obtener la emulsión más estable, y se ha comprobado que a este valor de EHL el tamaño medio de las partículas es mínimo, y este factor, tamaño mínimo de las partículas, también aumenta la estabilidad del sistema de emulsión.
- Aunque tengamos un tensioactivo con un valor óptimo de EHL, puede que no se dé una

TABLA 15.2 Valores actuales del sistema de equilibrio hidrófilo-lipófilo para diferentes tensioactivos

Tensioactivo	Valor
Alcohol oleico	1
Trioleato de sorbitano (Span 85)	1,8
Triestearato de sorbitano (Span 65)	2,1
Monoestearato de etilenglicol	2,9
Monoestearato de propilenglicol	3,4
Monoestearato de glicerol	3,8
Ácido oleico	4,3
Monooleato de sorbitano (Span 80)	4,3
Monoestearato de sorbitano (Span 60)	4,7
Alcohol laurílico	6
Monolaurato de sorbitano (Span 20)	8,6
Trioleato de polioxietileno sorbitano	11
Monoestearato de polioxietileno 20 sorbitano (polisorbato 60)	14,9
Monooleato de polioxietileno 20 sorbitano (polisorbato 80)	15
Monolaurato de polioxietilenglicol 20 sorbitano (polisorbato 20)	16,7
Oleato sódico	18
Oleato potásico	20
Laurilsulfato sódico (texapón)	40

buena emulsión, ya que puede interaccionar con las fases acuosas u oleosas o con cualquier otro componente de la formulación, y, por lo tanto, cambiar sus propiedades emulgentes.

FORMULACIÓN DE EMULSIONES CON EL SISTEMA DE EQUILIBRIO HIDRÓFILO-LIPÓFILO

Se conoce 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 emulgente liposoluble con otro hidrosoluble producen las emulsiones más satisfactorias.

Por lo tanto, vamos a ver cómo podemos determinar las cantidades relativas de estos emulgentes para obtener la emulsión físicamente más estable para una combinación de aceite y agua. Todo ello basado en los valores de EHL.

Cada tipo de aceite usado requiere un emulgente con un número particular de EHL para garantizar la obtención de un producto estable. Ejemplos:

- Cera de abeja: valor de 5 para una emulsión A/O y 12 para una emulsión O/A.
- Alcohol cetílico: valor de 12 para una emulsión O/A.
- Parafina líquida y parafina blanda: 4 para emulsión A/O, 12 para emulsión O/A.
- Grasa de lana: 8 para emulsión A/O, 10 para emulsión O/A.

Supongamos que queremos preparar una emulsión O/A con las siguientes características:

- Parafina líquida: 35%.
- Grasa de lana: 1%.
- Alcohol cetílico: 1%.
- Sistema emulsionante: 5%.
- Agua: hasta 100%.

Y lo que queremos hacer es calcular el EHL requerido para preparar dicho sistema. ¿Cómo conseguirlo con un par de agentes emulsionantes, oleato de sorbitano (EHL 4,3) y polioxietileno monooleato de sorbitano (EHL 15)?

En primer lugar calculamos el EHL requerido: el porcentaje total de la fase oleosa es 37 y la proporción de cada componente la podemos calcular:

- Parafina líquida: $35/37 \times 100 = 94{,}6\%$.
- Grasa de lana: $1/37 \times 100 = 2{,}7\%$.
- Alcohol cetílico: $1/37 \times 100 = 2{,}7\%$.

De forma general, el número total de EHL requerido se calcula como la suma del EHL de cada uno de los aceites presentes (EHL_i), pesado por su proporción correspondiente dentro de la fase oleosa (X_i):

$$EHL_{mezcla} = \sum_i (EHL_i \times X_i)$$

Y así, en nuestro ejemplo, el número total de EHL se calcula:

- Parafina líquida (EHL 12): $94{,}6/100 \times 12 = 11{,}4$.
- Grasa de lana (EHL 10): $2{,}7/100 \times 10 = 0{,}3$.
- Alcohol cetílico (EHL 15): $2{,}7/100 \times 15 = 0{,}4$.

Siendo la suma total 12,1. Por lo tanto, el EHL requerido para nuestra mezcla de aceites es de 12,1.

Ahora tenemos que ver cómo podemos obtener un sistema con EHL de 12,1 a partir de nuestros emulgentes.

En general, sean A la concentración porcentual del surfactante hidrófilo y B el porcentaje de surfactante hidrófobo necesarios para obtener una mezcla que tenga un valor de EHL de x, entonces:

$$A = \frac{100(x - EHL\ de\ B)}{(EHL\ de\ A - EHL\ de\ B)}$$

$$B = 100 - A$$

Para nuestro ejemplo, en el que usamos monooleato de sorbitano, EHL 4,3 (B), y polioxietileno de monooleato de sorbitano, EHL 15 (A):

$$A = \frac{100(12,1 - 4,3)}{(15 - 4,3)} = 72,9$$

$$B = 100 - 72,9 = 27,1$$

Como en nuestro sistema, el porcentaje total de mezcla emulgente es del 5%, el porcentaje de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cada emulsionante con respecto al total viene dado por:

- Monooleato de sorbitano: $5 \times 27{,}1/100 = 1{,}36\%$.
- Polioxietileno de monooleato de sorbitano: $5 - 1{,}36 = 3{,}64\%$.

Todo lo anterior sería cierto si los valores de EHL de los componentes de la mezcla fueran independientes de la condiciones de trabajo, pero hay que tener en cuenta que los valores de EHL dependen de la temperatura del sistema, y además la presencia de otros componentes, en particular los que se pueden distribuir en la fase oleosa, afectan a los valores de EHL individuales.

Por lo tanto, el resultado anterior ayuda a la formulación, pero para obtener el valor de EHL requerido conviene preparar una serie de emulsiones con mezclas de emulgentes no iónicos que abarquen una alta variedad de valores de EHL, y de esa forma obtener el valor de EHL requerido para nuestro caso en particular. Además, esta es la única forma de trabajar cuando no se dispone de valores de EHL para determinadas fases oleosas.

Otra consideración importante es que el valor de EHL requerido no refleja la estabilidad de la emulsión.

ESTABILIDAD FÍSICA DE LAS EMULSIONES

Como ya hemos comentado, las emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables, de forma que las gotas o glóbulos de la fase interna tienden a unirse para disminuir la superficie de contacto entre las dos fases y de esa forma estabilizarse disminuyendo su energía.

Consideramos que una emulsión es estable si las gotas de la fase interna conservan sus características iniciales y, además, el sistema es homogéneo. Si se pierden estas características hablaremos de ruptura de la emulsión.

Los fenómenos asociados con la estabilidad física se especifican en los siguientes apartados.

Formación de crema

La formación de crema o nata es la consecuencia de la acción de la gravedad y de la distinta densidad existente entre las fases interna y externa. Los factores que influyen en la formación de la crema son parecidos a los de la velocidad de sedimentación dada por la ley de Stokes. De forma que modificando los parámetros correspondientes, densidades y viscosidades, se puede modificar el proceso de formación de nata. Si el tamaño de las gotitas y la diferencia de densidades entre las dos fases disminuyen, o aumenta la viscosidad de la fase externa, el proceso de formación de crema se ralentiza.

La consecuencia más importante de la formación de crema es la pérdida de homogeneidad, lo que puede impedir una administración correcta del fármaco.

El proceso de formación de nata se puede producir con coalescencia o sin ella (véase apartado siguiente). Es deseable la formación de nata sin coalescencia, porque de este modo una pequeña agitación puede ser suficiente para recuperar la emulsión original.

Coalescencia

La coalescencia es el proceso por el que las gotas de una emulsión se unen para formar gotas mayores. La consecuencia final de este proceso es que se separarán las dos fases y finalmente se producirá la ruptura de la emulsión.

Agregación

En este caso se produce la agrupación de los glóbulos, pero sin llegar a unirse como en el caso de la coalescencia. Esta agregación de los glóbulos, que se produce por las fuerzas de interacción entre las partículas, provoca que se produzca un aumento del tamaño de partícula (si bien las gotitas individuales conservan su identidad, las agrupaciones se comportan como si fueran una única unidad), y con esto aumentará la velocidad de separación de las fases de la emulsión, terminando con la ruptura de la emulsión.

Según la teoría DVLO, la agrupación en la zona de mínimo secundario de energía da lugar a agregados fácilmente redispersables, es el fenómeno de floculación. En general, el proceso de floculación se produce en todas las emulsiones, pero no suele representar un grave problema para la estabilidad de la emulsión.

Por el contrario, si la agregación se produce en la zona de mínimo primario de energía, se formarán agregados coagulados y compactos difíciles de redispersar. En general, este es el paso previo a la coalescencia, y consecuente ruptura de la emulsión.

Inversión de fases

Este fenómeno consiste en la inversión del signo de la emulsión de O/A a A/O, o viceversa. Los factores más importantes para que se pueda dar este tipo de situación son:

1. *Porcentaje de la fase interna muy elevado.* Aunque se ha comentado que se puede llegar a tener emulsiones estables con más del 50% de fase interna, si se intenta forzar en exceso se puede producir la inversión del signo de la emulsión y, por lo tanto, la pérdida del sistema original.
2. *Adición de sustancias.* La adición de cualquier sustancia que rompa el EHL puede provocar una inversión de fases. Es el caso de adición de electrólitos o surfactantes iónicos. La incorporación de aditivos también puede provocar este efecto.
3. *Cambios de temperatura.* La temperatura afecta al signo de las emulsiones. En general, para todas las emulsiones se define la temperatura de inversión de fase (TIF), temperatura a la que la emulsión cambia de signo, que además es una temperatura característica de cada sistema.
4. El aumento de temperatura suele modificar las características de los agentes emulsificantes, y a la temperatura en la que se iguala la naturaleza hidrófila-lipófila del emulsificante se produce la inversión de fases.
5. Cuanto mayor sea el valor de la TIF, mayor será la resistencia a la inversión de fases, si bien por encima de determinadas temperaturas se rompen todas las emulsiones. La TIF se usa también como medida de la estabilidad de las emulsiones.
6. La congelación también suele provocar la ruptura de la emulsión, seguramente porque la naturaleza del hielo rompe la capa que rodea las gotitas de la fase interna.

ESTABILIDAD QUÍMICA DE LAS EMULSIONES

Algunos de los factores químicos que afectan a la estabilidad de las emulsiones son:

1. *Oxidación.* Muchos de los aceites o grasas usados en la formación de emulsiones se pueden oxidar por acción del oxígeno atmosférico o por la acción de microorganismos, esta oxidación provoca un enranciamiento que como consecuencia suele dar lugar a olores y sabores desagradables.

   Las formas habituales de evitar estos problemas son la adición de conservantes antimicrobianos y de agentes reductores que eviten la oxidación atmosférica.
2. *Compatibilidad química de los componentes de la emulsión.* El caso más claro es la incompatibilidad entre emulgentes de signo opuesto, aniónicos y catiónicos.
3. *Hidratación de los emulgentes o tensioactivos.* Este fenómeno es debido fundamentalmente a cambios en el pH del sistema o a la adición de electrólitos, y las consecuencias son la posible precipitación de los emulgentes y la inversión de fases.

PREPARACIÓN DE EMULSIONES

En la preparación de emulsiones se utilizan diferentes métodos dependiendo del tipo de sistema y de la escala de fabricación:

- Método continuo simple de mezcla directa de las dos fases.
- Métodos directos donde se va añadiendo poco a poco la fase interna sobre la externa.
- Método indirecto o por inversión de fases. Normalmente, en emulsiones de aceite en agua se puede preparar la fase oleosa e ir añadiendo poco a poco la fase acuosa hasta que se invierte el signo de la emulsión para obtener el producto deseado.

En cuanto a la energía necesaria para la formación de la emulsión, se puede aportar de diferentes maneras: agitación mecánica, calor, presión, ultrasonidos o electricidad. La intensidad de la misma dependerá de cada producto.

En cuanto a la producción de las diferentes fases, tendremos en cuenta los componentes de nuestra emulsión: principio activo, fase oleosa, fase acuosa y emulgentes, entre otros. Con los componentes hidrosolubles de la formulación formaremos la fase acuosa, y con los liposolubles, la oleosa:

- *Fase oleosa.* Los componentes de la fase oleosa pueden ser líquidos a temperatura ambiente o pueden tener una consistencia sólida o semisólida, en cuyo caso se requiere aporte de calor para su fusión, que a nivel de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

formulación magistral se realizará al baño maría.

- Con el fin de evitar sobrecalentamiento, se comienza fundiendo el ingrediente de mayor punto de fusión y se van adicionando los demás componentes en orden inverso a sus puntos de fusión, todo ello con una agitación moderada. De esta forma se requiere cada vez menor temperatura para mantener la mezcla fluida.
- *Fase acuosa.* Esta fase se calienta a la temperatura final de la fase oleosa, también bajo agitación moderada, y cuando la disolución es completa se mezclan las dos fases y se agita hasta su enfriamiento.

La velocidad de adición, duración, velocidad de agitación y tipo de agitación dependerán de las características de cada formulación.

En todo este proceso podemos usar homogeneizadores, mezcladores, agitadores de turbina y hélice, malaxadores y molinos coloidales.

CONTROLES DE CALIDAD

Según el tipo de formulación, los controles a realizar serán diferentes:

- Para formulación magistral: control de caracteres organolépticos.
- Para formulación magistral tipificada y preparados oficinales: control de caracteres organolépticos y verificación de peso.
- Para elaboración de lotes: control de caracteres organolépticos, verificación de peso, signo de la emulsión PN/L/CP/002/00, extensibilidad PN/L/CP/003/00, pH en emulsiones O/A PN/L/CP001/00 y control de calidad microbiológica RFE 5.1.4.

CAPÍTULO 16

Sistemas dispersos heterogéneos: aerosoles

Manuel Ibarra Lorente

DEFINICIÓN DE UN SISTEMA AEROSOL

El término aerosol designa un sistema coloidal obtenido por dispersión de sustancias sólidas o líquidas (fase interna) en el seno de un gas (fase externa). Algunos autores designan las dispersiones de fase interna sólida como aerosoles tipo humo y a las de fase interna líquida como aerosoles tipo niebla.

Habitualmente, los aerosoles están contenidos en contenedores presurizados, aunque esto no es una condición imprescindible ni es una característica única de los aerosoles. Así, por ejemplo, hay aerosoles tipo humo, generados por inhaladores de polvo seco, o aerosoles de medicamentos en solución o suspensión que se generan mediante sistemas de nebulización. Por otra parte, hay formas farmacéuticas en contenedores a presión que no forman un aerosol *sensu stricto*, como puede ser el caso de las espumas. No obstante, y por ser la situación más frecuente, en el presente capítulo nos centraremos principalmente en aerosoles generados por contenedores presurizados.

Los aerosoles pueden emplearse para administración de medicamentos por vía inhalatoria y por vía tópica, como soluciones o suspensiones para pulverización sobre piel o mucosas (nasal, oral, laringofaríngea, ótica, sublingual, etc.), y pueden estar destinados a ejercer una acción local o sistémica. La finalidad terapéutica del medicamento y el lugar de actuación deseado condicionan las características que debe reunir un aerosol en lo que se refiere a su formulación, propiedades físicas y tecnología empleada.

Algunos aerosoles permiten un accionamiento continuo, liberando producto mientras se mantenga activada la válvula, como sucede típicamente con los dispositivos para pulverización cutánea. En otros casos, como los aerosoles destinados a la administración de principios activos de gran potencia (glucocorticoides, agonistas α-2 adrenérgicos), se desea que cada actuación sobre el aerosol libere, de manera reproducible, una dosis determinada de principio activo; son los que se denominan inhaladores dosificadores *(metered dose inhalers)*, típicamente en contenedores presurizados. Los inhaladores de polvo seco *(dry poder inhalers)*, que puede estar contenido en cápsulas de gelatina dura u otros sistemas de dosificación (p. ej., Turbuhaler®, Accuhaler®), también suministran el principio activo en forma de dosis de manera reproducible.

ELEMENTOS MECÁNICOS QUE CONSTITUYEN UN AEROSOL: ENVASES, VÁLVULAS Y BOQUILLAS O INHALADORES. EQUIPOS DE NEBULIZACIÓN

El envase y dispositivo de administración de un aerosol tiene una gran importancia en su funcionamiento. En este apartado se expondrán las características de los componentes mecánicos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

de los envases. Los componentes que constituyen un aerosol a presión son: la formulación (mezcla de principio o principios activos, disolvente, cosolvente, emulsionador, etc.), propulsor, envase, válvula y boquillas o inhaladores (fig. 16.1). Según el diseño del dispositivo, puede haber otros componentes, tales como un pulsador o un tubo de pesca o sonda y los contadores de dosis.

Entre las características deseables a los dispositivos de este tipo se encuentran el asegurar una correcta conservación del producto, la generación de un aerosol con las propiedades adecuadas de manera reproducible y, más importante si cabe, la facilidad de manejo para el paciente. Esto se pone de manifiesto en la necesidad de formación y educación de muchos pacientes sobre el manejo del dispositivo y la técnica correcta de administración.

En efecto, la técnica de administración es crucial en la eficacia de la terapia, y son muchos los pacientes que experimentan problemas con la coordinación pulsación-inhalación en aerosoles dosificadores presurizados.

Al final de este apartado se explicarán brevemente los fundamentos de los equipos de nebulización, que son dispositivos que se emplean para administrar medicamentos en solución vía nasal o pulmonar (no contenidos en envases a presión).

Envase

El envase debe tener unas propiedades óptimas de resistencia, estanqueidad y ser químicamente inerte (no debe adsorber ni ceder componentes de la formulación). Es deseable, además, que sea ligero. En la fabricación de envases se han empleado muchos materiales: vidrio, metales (aluminio, acero inoxidable) y materiales plásticos.

Los envases metálicos reúnen muchas de las propiedades deseables de los envases, por lo que son los que se emplean con más frecuencia. Usualmente se emplean contenedores de aluminio, que son ligeros y tienen una relativa inercia química, o de acero inoxidable. En todo caso, a veces se recurre a mejorar el comportamiento químico de los contenedores recubriéndolos interiormente con resinas o, en el caso de los contenedores de aluminio, mediante anodización (generación de una capa de óxido de aluminio protector). Los contenedores de aluminio o acero (fig. 16.2) se fabrican por extrusión, por lo que no tienen soldaduras, lo que es una ventaja desde el punto de vista de la estanqueidad y la resistencia a la corrosión.

Para aerosoles de pulverización, de tamaño de partícula grande y uso tópico, pueden emplearse otros materiales más baratos, como la hojalata, el vidrio, que tiene una excelente resistencia química, pero es pesado y frágil (suele emplearse por ello recubierto de plástico) o algunos plásticos (que plantean problemas de permeabilidad y adsorción/cesión de componentes a la formulación).

Aunque poco frecuentes en medicamentos, algunos aerosoles especiales presentan una doble cámara en el envase: el producto está contenido en una bolsa de plástico, que lo separa del

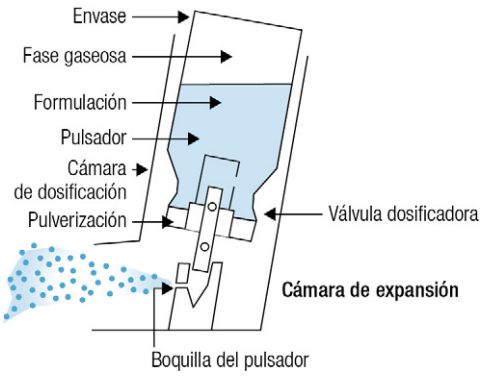


FIGURA 16.1 Principales elementos de un aerosol dosificador presurizado.

FIGURA 16.2 Envase de aluminio extrusionado.

gas propelente, y que se va colapsando a medida que se consume.

Válvula

La válvula es el dispositivo que permite un cierre eficaz del envase a la vez que, a voluntad, permite la salida del contenido en la forma necesaria. El correcto cierre es esencial para asegurar que no entra humedad en el envase y la pérdida de propulsor es mínima. Pueden ser válvulas dosificadoras (al accionar la válvula libera siempre una misma cantidad de producto) o válvulas de descarga continua (liberan producto mientras se mantenga pulsada la válvula).

Al igual que se ha explicado para los contenedores, los materiales de las válvulas deben ser compatibles con los componentes de la formulación, tener un nivel bajo de sustancias extraíbles y apropiada resistencia mecánica. Por ejemplo, los cambios introducidos en los propulsores para sustituir los clorofluorocarbonos por hidrofluoroalcanos requirieron reemplazar algunos de los componentes elastoméricos de nitrilo, dado que estos se alteran en presencia de los nuevos propelentes. En la actualidad se emplean elastómeros, como el monómero de etilenpropilendieno, cloropreno y bromobutilo.

En las válvulas pueden distinguirse las siguientes partes principales:

- *Pulsador:* botón que acciona el usuario para liberar el producto. En ocasiones es parte de la boquilla (típicamente en envases presurizados para inhalación pulmonar). El diseño del interior de la cámara del pulsador y del orificio de salida contribuyen al tipo de aerosol obtenido.
- *Eje:* sirve de soporte al pulsador y conduce el producto a la cámara del pulsador.
- *Cuerpo de la válvula*: elemento de metal que da soporte al resto de elementos y es el punto de unión con el envase. La válvula se fija al envase o cuerpo del aerosol mediante un pinzado mecánico *(crimping)* en todo su perímetro y suele disponer de un sello de material elastomérico.
- *Junta:* evita la salida del producto cuando la válvula está cerrada.
- *Tubo de succión:* se extiende desde la válvula hasta el producto, lleva la formulación del contenedor a la válvula. La viscosidad del producto y el caudal necesario determinan las dimensiones de este conducto.

Un factor a tener en cuenta en la formulación y diseño de aerosoles es evitar la entrada de humedad, especialmente porque los hidrofluoroalcanos empleados en muchos aerosoles, especialmente el HFA134a, ampliamente utilizado, son más higroscópicos que los clorofluorocarbonos, La presencia de etanol en estas formulaciones aumenta la tendencia a captar humedad.

La entrada de humedad en el envase puede tener distintos efectos:

- Puede alterar la estabilidad física o química de la formulación (p. ej., alterar el tamaño de partícula al producir crecimiento cristalino, hidrólisis) y el rendimiento del aerosol.
- Puede incrementar la solubilidad de moléculas polares y, por el contrario, reducir la solubilidad de moléculas hidrofóbicas.
- Puede inducir corrosión en los materiales del envase.

El fundamento del funcionamiento de las válvulas dosificadoras es la existencia de una cámara de dosificación. Esta cámara se llena en posición de reposo (cebado) y, cuando se acciona la válvula, se vacía totalmente la cantidad contenida en la cámara. La dosificación es, pues, volumétrica y determinada por el tamaño y el llenado efectivo de la cámara de dosificación.

En algunos casos, especialmente tras períodos prolongados sin uso o si el aerosol se almacena verticalmente o se agita, puede suceder que la cámara dosificadora se vacíe parcialmente, y la siguiente dosis administrada esté por debajo de la dosis nominal. En ese caso puede ser necesario realizar una o varias pulsaciones para el llenado de la cámara dosificadora. Por ello, algunos de los prospectos de medicamentos en forma de aerosoles dosificadores presurizados advierten de la necesidad de cebar la cámara de dosificación con varias pulsaciones tras una inactividad prolongada.

Boquillas o inhaladores

La proporción de componentes no volátiles en la formulación es un factor que determina el tamaño inicial de las gotículas. Las características de la boquilla son, quizás, igual de importantes.

La boquilla es el bloque en el que está el punto de salida de la formulación, donde tienen lugar la expansión y vaporización del propulsor. En general, una reducción del diámetro del

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

orificio de la boquilla en aerosoles que emplean hidrofluoroalcanos produce una dispersión más lenta. El diámetro del orificio se considera la variable dependiente de la boquilla más importante, aunque no la única, que influye en la distribución del tamaño de partícula en formulaciones con hidrofluoroalcanos. Además del tamaño del orificio, otras características de la boquilla que tienen un efecto en el comportamiento del aerosol son las dimensiones de la cámara de vaporización/expansión. Es bien conocido también que la carga electrostática de todos los componentes del envase y que pueda generarse en los componentes de la formulación pueden afectar a la formación del aerosol.

Se han desarrollado dispositivos, denominados espaciadores, con el objetivo de reducir los problemas de los pacientes al coordinar la inspiración con la pulsación en los aerosoles para inhalación (fig. 16.3). El uso de espaciadores está especialmente indicado en pacientes pediátricos o de edad avanzada, que pueden tener más problemas para emplear una técnica de administración correcta. Los aerosoles liberan una nube a alta velocidad y de corta duración, que tiene una alta probabilidad de impactar en la mucosa orofaríngea. Cuando se intercala la cámara del espaciador el paciente puede inhalar el aerosol y se reduce el depósito de partículas de aerosol en la orofaringe. Se ha demostrado que el uso de espaciadores reduce el depósito oral de parte de la dosis, lo que reduce la incidencia de algunos efectos adversos. Los materiales empleados en la fabricación de espaciadores no deben generar electricidad estática, que puede alterar el comportamiento del aerosol.

FIGURA 16.3 Espaciador para uso con aerosol dosificador presurizado para pacientes pediátricos.

Nebulizadores

Los nebulizadores son equipos que generan aerosoles de manera continua, que se administran al paciente en períodos de 5 a 15 min. El medicamento, en forma de solución o suspensión, se incorpora a un depósito o reservorio y el equipo genera una nube, tipo niebla, que es inhalada por el paciente mediante una boquilla o una mascarilla. Estos dispositivos suelen emplearse en centros sanitarios o por el paciente en su casa.

Los medios que emplea el equipo para generar el aerosol son, generalmente, un gas comprimido (generalmente aire) o ultrasonidos. Los nebulizadores ultrasónicos cuentan con un dispositivo piezoeléctrico en contacto con el reservorio, que produce ondas en el líquido almacenado en el reservorio. Las interferencias de dichas ondas en la superficie del líquido producen la formación de gotículas en la superficie que son arrastradas por la corriente de aire. Estos dispositivos no son aptos para la administración de suspensiones. Otro inconveniente es que pueden incrementar la temperatura del reservorio del medicamento y producir así la degradación del medicamento.

En los nebulizadores de aire comprimido, el aerosol se produce al forzar el paso de aire por un orificio estrecho situado al final de un tubo que contiene la solución con el medicamento. El paso por el estrechamiento en el orificio produce un vacío (efecto Venturi) que aspira el medicamento que es inmediatamente dispersado por el flujo de aire. Estos equipos suelen disponer de dispositivos (aletas o pantallas) que evitan el paso de las gotas de mayor diámetro (por su mayor tamaño, tienen mayor inercia e impactan con las aletas) a la mascarilla.

ENVASADO DE AEROSOLES

El envasado de aerosoles presurizados consiste en el llenado de los contenedores con la formulación. En función del estado en el que se encuentre el propulsor, gas licuado o gas comprimido, el procedimiento se conoce como llenado en frío o llenado a presión, respectivamente. En ocasiones puede ser necesario llevar a cabo una limpieza (lavado, soplado, secado) de los envases antes de proceder al llenado.

La fabricación y envasado de otro tipo de aerosoles en contenedores no presurizados, como los polvos para inhalación, se realiza de acuerdo a los procedimientos generales (se tratarán

en otros capítulos de esta obra), según proceda (p. ej., llenado de cápsulas).

Llenado en frío

En el método de llenado en frío, todos los componentes (formulación, propulsor, envase) se enfrían a una temperatura menor que la necesaria para licuar el propulsor (usualmente, por debajo de −30 °C).

El concentrado de la formulación, previamente enfriado, se dosifica en un contenedor igualmente frío y, finalmente, se añade el propulsor licuado. Estas operaciones se llevan a cabo a presión atmosférica.

Los vapores del propulsor (generalmente más densos que el aire) desplazan el aire; sin embargo, algo del propulsor se pierde en forma de vapor, por lo que el propulsor suele sobredosificarse ligeramente. Después, el envase se cierra con el ensamblaje de la válvula.

Al ser necesario trabajar a bajas temperaturas, este método no es aplicable a preparados de base acuosa, dado que se congelarían. En estos casos es frecuente emplear etanol como disolvente del concentrado, cuyo punto de fusión es suficientemente bajo (−114 °C) o mezclas hidroalcohólicas de bajo contenido en agua (<5% v/v). Otro inconveniente es la posible formación de condensados de humedad ambiental en las superficies frías, que puede tener un efecto negativo en la conservación del aerosol (corrosión del envase, cambios en el producto).

Llenado a presión

En el método de llenado a presión, se dosifica el concentrado en el contenedor, se coloca la válvula y la cantidad necesaria del gas propulsor licuado, a presión, se introduce a través de la válvula. La cantidad deseada de propulsor se introduce en el contenedor a su presión de vapor. Cuando la presión en el contenedor iguala a la presión de vapor, se detiene el flujo de gas. Entonces se fuerza la entrada de más gas desde el reservorio de gas con un sistema de bombeo hasta conseguir el valor deseado.

Con este método queda aire atrapado en el interior del envase y, en función de las características del producto, puede ser necesario eliminarlo (p. ej., por la acción de una bomba de vacío).

La mayoría de los aerosoles en contenedores presurizados empleados en farmacia (p. ej., glucocorticoides o agonistas α-2 adrenérgicos para inhalación) se envasan mediante el método de llenado a presión. Esto es, en parte, consecuencia de los cambios introducidos en los propelentes, ya que no hay un hidrofluoroalcano líquido a temperatura ambiente. Además, este método tiene dos ventajas sobre el anterior:

- Existe menor riesgo de aumento de la humedad (a partir de condensados) en el producto.
- Se pierde menos agente propulsor en la fabricación.

Ensayos sobre el envase de aerosol

Si la integridad de los envases es un elemento importante en el mantenimiento de las propiedades y en la estabilidad de todas las formas farmacéuticas, en el caso de los aerosoles es realmente crítico. Además de afectar a la estabilidad (química, microbiológica), la pérdida de integridad del envase produce la pérdida del propulsor y, en consecuencia, de la funcionalidad. Así, sea cual sea el proceso de llenado, se realizan ensayos de integridad del envase y de resistencia del acoplamiento de la válvula y del contenedor. Algunos de ellos se realizan en línea (al 100% de los envases) en condiciones desfavorables (p. ej., a vacío, con calor), rechazándose todos los envases que hayan perdido propelente.

Asimismo, se realizan ensayos de la funcionalidad de la válvula, como la velocidad de descarga (accionamiento de la válvula durante un tiempo y medida de la cantidad suministrada) o, en el caso de aerosoles con válvula dosificadora, ensayos de la precisión y reproducibilidad de las dosis suministradas.

Además, se llevan a cabo ensayos del contenido total, del contenido en propelente, en humedad y, si procede, ensayos microbiológicos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

PARTE 4

Preformulación y diseño de medicamentos

Índice de capítulos

17. Criterios biofarmacéuticos de la administración de medicamentos 171
18. Control de la liberación de fármacos 181
19. Preformulación de medicamentos 193
20. Caracterización fisicoquímica de un fármaco 199
21. Caracterización granulométrica de sólidos 205
22. Reología de materias primas de uso farmacéutico 219
23. Estudios de estabilidad 235
24. Normas de correcta fabricación de medicamentos 247
25. Materias primas de uso farmacéutico 259
26. Acondicionamiento de medicamentos 281

CAPÍTULO 17

Criterios biofarmacéuticos de la administración de medicamentos

Damián Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN

Cuando tenemos la necesidad de administrar un medicamento para lograr una acción farmacológica, inmunológica o metabólica, o de establecer un diagnóstico médico, estamos buscando un efecto concreto *(eficacia)* sin la aparición de efectos secundarios indeseables *(seguridad)*, es decir, un medicamento de calidad. Además, lo ideal sería que este efecto fuese constante e igual en todas las personas a las que administramos el medicamento. ¿Esto es posible? La respuesta evidentemente es no, ya que factores fisiológicos o patológicos propios influyen de manera decisiva.

Al administrar un medicamento por cualquier vía extravascular con intención de obtener un efecto en un punto diferente al del lugar de administración[1] y una vez liberado el principio activo de la forma farmacéutica que lo presenta, el fármaco tiene cuatro posibilidades: excretarse inalterado, metabolizarse en el lugar de administración, degradarse o absorberse de manera inalterada. Todo esto sería el ámbito de estudio de la Biofarmacia como tal, o dicho de otra manera, en una fase biofarmacéutica del desarrollo galénico, se evaluarían todos aquellos factores que afectan al fármaco para alcanzar circulación sistémica (forma farmacéutica, vía de administración, metabolismo presistémico, descomposición química, etc.).

Una vez alcanza el torrente circulatorio, el fármaco se distribuye por el organismo y de nuevo puede distribuirse acumulándose en diversos tejidos y/o alcanzar biofase, metabolizarse o eliminarse. Esta segunda fase antes de la fase farmacodinámica se denominaría «fase farmacocinética». Así, en esta disciplina se estudia, *in vivo*, la evolución respecto al tiempo de las concentraciones y cantidades de los fármacos y de sus metabolitos en los líquidos biológicos, tejidos y excretas, así como su relación con la respuesta farmacológica. Para ello utiliza cálculos sencillos para racionalizar procesos fisiológicos complejos. La Farmacocinética debe interpretarse como un proceso dinámico en el que todos los procesos ocurren simultáneamente (fig. 17.1).

Este proceso, en su conjunto, se denomina la serie LADME. En cada individuo la serie LADME se realiza de manera diferente, y dentro de cada uno también puede verse afectada por diferentes estados nutricionales, psicológicos o patológicos.

[1]En ocasiones el fármaco se administra con la intención de ejercer un efecto meramente local. En este caso, se trata de aplicar el medicamento en el lugar donde ha de ejercer su acción, es el caso de la mayoría de los colirios o de numerosos preparados tópicos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

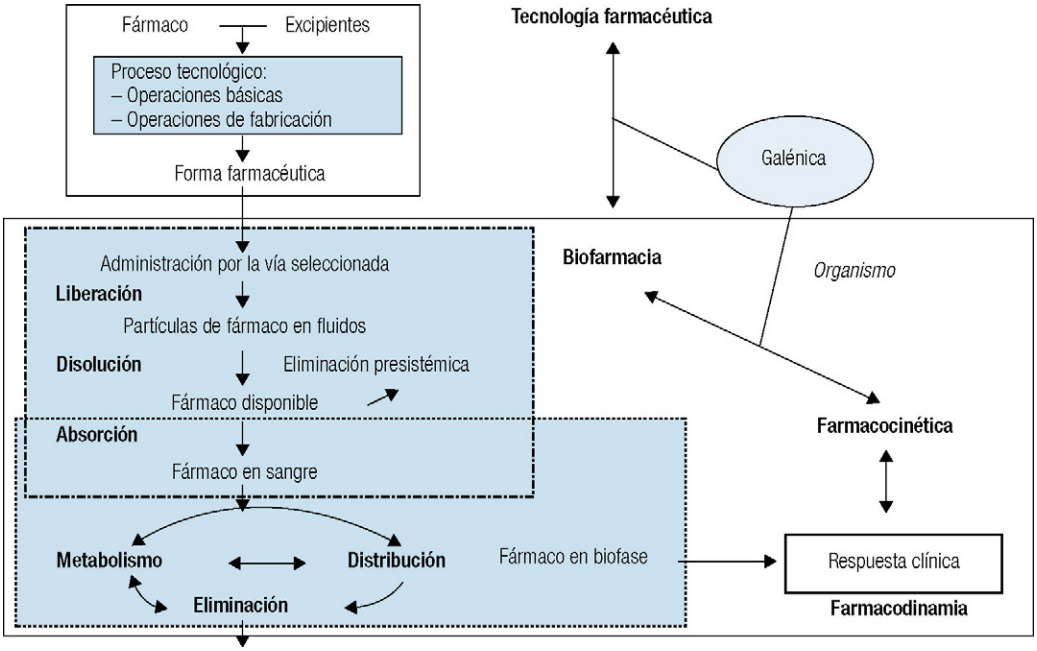


FIGURA 17.1 Relación de las diferentes disciplinas de la farmacia galénica actual.

CONCEPTO DE BIODISPONIBILIDAD Y DE BIOEQUIVALENCIA

Se entiende por biodisponibilidad la fracción de fármaco que alcanza inalterado la circulación sistémica, considerando que la concentración sanguínea es similar a la concentración en biofase. Este concepto es interesante considerarlo tanto en magnitud (cantidad real que alcanza el torrente circulatorio)[2] como en velocidad (tiempo que tarda esa fracción en alcanzar la concentración máxima).

Cualquier alteración en la biodisponibilidad de un fármaco implica cambios en su eficacia y efectos secundarios. Por tanto, es fundamental estudiar de cada fármaco las características fisicoquímicas que afectan a su capacidad de disolución y absorción, las características anatomofisiológicas de las diferentes vías de administración de medicamentos y los recursos galénicos disponibles para formular el medicamento en función de la vía de administración seleccionada. En la tabla 17.1 se muestra el tiempo estimado en observar un efecto en función de la vía de administración utilizada. Además, se ha de tener en cuenta la repercusión que diversas patologías o estados fisiológicos puedan tener sobre la biodisponibilidad, así como la administración simultánea con otros xenobióticos (alimentos o medicamentos).

LIBERACIÓN DE FÁRMACOS

Una vez administrado por cualquiera de las vías de administración posibles, el fármaco abandona la forma farmacéutica que lo vehiculiza. Este paso de fármaco no disponible en el lugar de absorción a fármaco disponible y disuelto capaz de atravesar membranas es lo que se denomina «liberación».

Según el estado físico de las formas farmacéuticas, los mecanismos implicados en la liberación varían. En las formas farmacéuticas líquidas convencionales, el principio activo se puede encontrar en disolución, suspensión o emulsión. Si el fármaco se administra disuelto, estará plenamente disponible para ser absorbido, si bien se ha de considerar que, debido a

[2]Cuando el fármaco se administra directamente en torrente circulatorio su biodisponibilidad es del 100%.

TABLA 17.1 Tiempo para observar efectos según la ruta de administración

Vía de administración	Tiempo
Intravenosa	30-60 s
Intraósea	30-60 s
Endotraqueal	2-3 min
Inhalatoria	2-3 min
Sublingual	3-5 min
Intramuscular	10-20 min
Subcutánea	15-30 min
Rectal	5-30 min
Oral (ingestión)	30-90 min
Transdérmica	min-h

Los valores registrados son orientativos y se han estimado en función de las características anatomofisiológicas de cada ruta sin considerar variantes galénicas.

un cambio brusco de pH tras su administración, el fármaco pueda precipitar. En cualquier caso, es requisito indispensable que éste se encuentre disuelto como paso previo a su absorción.

Las formas farmacéuticas sólidas pueden agruparse en dos grupos, las de cesión convencional y las de cesión sostenida. En las de cesión convencional tenemos dos mecanismos consecutivos. En primer lugar, la forma farmacéutica debe disgregarse para que en segundo lugar el fármaco sea capaz de disolverse. Por su parte, en las formas de cesión sostenida, el fluido penetra en la matriz hasta que alcanza al fármaco, lo disuelve y difunde desde el interior de la matriz al medio. Básicamente los mecanismos implicados serían la disolución y la difusión, sin entrar en otros procesos, como la erosión, la porosidad, etc.

En formas farmacéuticas semisólidas el planteamiento es similar, estando implicadas fundamentalmente la disolución y la difusión.

De esta manera tenemos tres grandes mecanismos de liberación: disgregación, disolución y difusión. La disgregación sólo es un mecanismo propio de formas farmacéuticas convencionales y usualmente no es el factor limitante de la incorporación del fármaco al organismo. Sólo en el caso de principios activos muy solubles y con gran facilidad para absorberse podría provocar cierto retraso, pero se podría modificar por la incorporación de disgregantes.

La disolución sí que es muy importante en la liberación. Los estudios de velocidad de disolución de un fármaco son siempre *in vitro*, porque no son fluidos fácilmente muestreables y se superpondrían con datos de absorción. Estos estudios aproximan con mucha exactitud lo que pasa en el organismo, sobre todo si trabajamos en condiciones lo más fisiológicas posibles: 37 °C, jugo gástrico con enzimas y una adecuada agitación. En este punto el lector debería familiarizarse con el ajuste cinético de datos de disolución (cinéticas de orden 0, orden 1, raíz cúbica, Weibull, tratamiento modelo independiente) para lo que es remitido a la bibliografía facilitada en esta obra. Desde el punto de vista de I+D galénico son también interesantes estos estudios para comparación de datos, establecer equivalencias entre formulaciones de un mismo fármaco, etc.

El proceso de disolución de un sólido en el seno de un líquido implica, en primer lugar, la disolución de un sólido en la interfaz sólido-líquido, y en segundo lugar la difusión de un soluto en el seno del medio de disolución. El primer proceso es muy rápido y es el responsable de la formación de la «capa de difusión». El segundo proceso es más lento y sería el limitante.

Parámetros de disolución

- *Coeficiente de solubilidad:* cantidad máxima de soluto que admite un disolvente.
- *Velocidad de disolución:* velocidad con que se alcanza el coeficiente de solubilidad o concentración de saturación.

La concentración va aumentando hasta un punto en el que se alcanza la saturación. La ecuación que relaciona la velocidad de disolución respecto a la concentración es la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\frac{dQ}{dt} = k \times S\,(C_S - C); \quad k = \frac{D}{h}$$

donde: Q es la cantidad; S es la superficie; Cs es la concentración de saturación; C es la concentración disuelta; D es el coeficiente de difusión, y h es el espesor de la capa de difusión.

Esta ecuación puede ser positiva o negativa en función de donde hagamos la identificación. Positiva si vemos el fármaco disuelto y negativa si vemos el fármaco no disuelto.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Teoría de la capa de difusión

El soluto en la interfaz sólido-líquido comienza a disolverse y la concentración aumenta casi instantáneamente hasta la concentración de saturación. En ese momento las partículas comienzan a difundir progresivamente, por lo que la concentración en la capa alrededor del sólido disminuye por debajo de Cs. En ese momento volvería a disolverse más cantidad hasta alcanzar de nuevo la Cs. Así, en la interfaz mientras existan partículas de sólido, la concentración será la de saturación. En las capas sucesivas, la concentración va disminuyendo progresivamente (fig. 17.2). El espesor de estas capas en conjunto es h, y D es el coeficiente de difusión, que depende de cada fármaco. Esta capa de difusión rodea siempre a las partículas de soluto y si el proceso es estático su espesor es grande. Si existe agitación, esta capa disminuirá.

Así, al plantear un estudio de disolución tenemos que aproximarnos a la situación fisiológica, y esto implica una agitación suficiente y siempre en condiciones SINK o sumidero. Esto último implica que durante el estudio la concentración debe ser siempre menor al 10% del coeficiente de solubilidad, ya que *in vivo* nada más disolverse el fármaco se absorbe, lo que hace que en el lugar de absorción la concentración de fármaco sea siempre muy baja. Según esto, en la ecuación de Noyes-Whitney podríamos despreciar C y quedaría:

$$\frac{dQ}{dt} = k \times S \times C_S$$

donde: *Cs* es una constante, por lo que podemos englobarla en k:

$$\frac{dQ}{dt} = k \times S$$

Así, la velocidad de disolución sería directamente proporcional a la superficie.

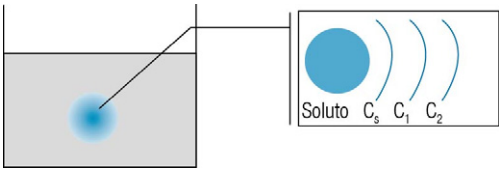


FIGURA 17.2 Esquema del proceso de disolución según la teoría de la capa de difusión.

Difusión como mecanismo de liberación

La difusión es el mecanismo predominante en formas farmacéuticas semisólidas convencionales, como pueden ser las pomadas, formas farmacéuticas sólidas del tipo supositorios, formas farmacéuticas de cesión modificada del estilo de los parches transdérmicos o formas farmacéuticas destinadas a otras vías. Los fármacos que se liberan por difusión se ajustan a la cinética de Higuchi; así, partiendo de la ley de Fick, tendríamos:

$$\frac{dQ}{dt} = D \times S \times \frac{C_2 - C_1}{h}$$

donde: *dQ/dt* es la velocidad de difusión; *D* es el coeficiente de difusión; *S* es la superficie de difusión; *dC* es la diferencia de concentraciones; *dx* es la distancia entre dos planos de transferencia separados entre sí por una distancia infinitesimal.

Así, por ejemplo, un fármaco a saturación incluido en una matriz polimérica tendría moléculas disueltas y moléculas al estado sólido. La concentración total sería A.

En estas condiciones, al poner al sistema en contacto con un medio, las moléculas disueltas difundirían al medio disminuyendo la concentración total en el seno del polímero. Esto provocaría que partículas en suspensión se disolvieran hasta alcanzar de nuevo la concentración de saturación. En el plano en contacto con el medio, la concentración sería 0 y en la «capa limitante» sería Cs. Por eso se llama «matriz semivacía», porque las partículas difunden hasta llegar al medio. Por eso la capa limitante cada vez se va retrayendo más.

ABSORCIÓN DE FÁRMACOS

Entendemos por absorción el proceso de incorporación del fármaco a la primera célula del organismo siempre y cuando vaya destinado a circulación sistémica.

Según la «teoría del mosaico fluido», de Singer y Nicholson, las membranas celulares estarían formadas por dos capas lipídicas en las que se encuentran embebidas las proteínas. La parte hidrofílica de las membranas estaría en contacto con el exterior celular y el interior celular. Son membranas fosfolipídicas con restos de ácidos grasos orientados al interior de la membrana. No existen uniones entre los fosfolípidos que

constituyen la membrana, lo que implica que estos se pueden mover, por eso se habla de la membrana fluida. En cuanto a las proteínas, tenemos dos grandes grupos: proteínas integrales (implicadas en el sistema de transporte y que no se pueden extraer de la membrana sin destruir la bicapa) y proteínas periféricas (sí son extraíbles sin destruir la bicapa y se sitúan en la cara interior de la membrana). Este carácter hidrofílico y lipofílico de las membranas influye notablemente en el paso de fármacos.

Existen tres posibilidades de transferencia de fármacos a través de membranas biológicas, descritas a continuación.

Filtración o difusión convectiva

El agua circula libremente a través de los poros acuosos por diferencia de presiones a ambos lados de la membrana. Este es el proceso implicado en la distribución, eliminación renal, etc.

La limitación sería el diámetro del poro, es decir, sólo pasará agua y lo que lleve disuelto de tamaño inferior a este. Este diámetro varía a lo largo del organismo. Así, en los enterocitos el diámetro es de 4-6 A ($1{,}0\ 10^{-10}$ m; 1 mm = 10.000 A), por lo que sólo podrán pasar moléculas de menor tamaño. En otros puntos del organismo, como la neurona, el diámetro de poro es de 80-100 A, por lo que filtra todo lo disuelto, salvo proteínas y lo unido a proteínas (fármacos, etc.).

Difusión pasiva

Es una modalidad de transferencia a través de membrana muy importante en el proceso de absorción de un fármaco. Se fundamenta en la diferencia de concentraciones a ambos lados de la membrana, pasando fármaco de la zona de mayor concentración a la zona de menor concentración hasta que se alcanza el equilibrio a ambos lados de la membrana y el proceso se para.

Esta modalidad de transferencia puede llevarse a cabo a través de poros acuosos o por la doble capa lipídica tal cual:

- En el primer caso, el condicionante sería el peso molecular del fármaco y el diámetro de poro. En los enterocitos este mecanismo es el responsable de la absorción de fármacos hidrofílicos.
- En el segundo caso tenemos una barrera lipídica y el fármaco fuera, disuelto en medio acuoso. El fármaco se incorpora a la membrana y de aquí difunde a través de esta hasta llegar a la parte hidrofílica de dicha membrana, donde la abandona. Tanto la incorporación a la membrana como la salida de esta se hará en función del coeficiente de permeabilidad[3] (P) del principio activo, del área de difusión y de la concentración (fig. 17.3).

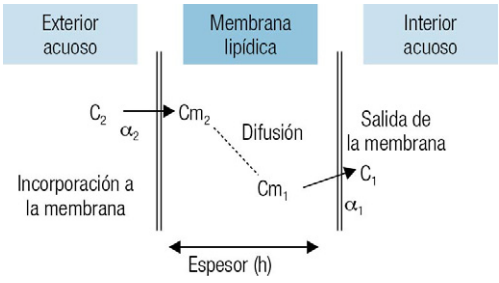


FIGURA 17.3 Esquema del proceso de difusión de un fármaco a través de una membrana lipídica.

$$\frac{dQ}{dt} = P \times A \times C_2$$

El fármaco disuelto en el exterior celular debe perder la tendencia a unirse al agua por puentes de hidrógeno, alcanzar la membrana y disolverse en esta, por lo que moléculas muy ionizadas no pueden abandonar el agua. Los fármacos son normalmente ácidos o bases débiles, por lo que están en disolución parcialmente ionizados. Sólo la fracción de fármaco «no ionizada» es capaz de atravesar la membrana celular. Por tanto, el grado de ionización es fundamental y depende del pH del medio y del pKa del fármaco, según la ecuación de Henderson-Hasselbalch.

Por lo tanto, en resumen, los factores que influyen en la difusión pasiva del fármaco serían: la permeabilidad (que incluye coeficiente de difusión, de reparto y espesor de la membrana), el pKa del fármaco y su peso molecular para el paso a través de los poros.

[3]El coeficiente de permeabilidad es directamente proporcional al coeficiente de difusión (número de moléculas que difunden a través de una membrana de superficie unidad en la unidad de tiempo cuando la diferencia de concentraciones es 1) al coeficiente de reparto del fármaco en la membrana e inversamente proporcional al espesor de esta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Transporte activo

Es una modalidad de transferencia de xenobióticos altamente especializada y mediada por un complejo transportador de carácter fundamentalmente proteico. Existen transportadores tanto a nivel intestinal, renal y hepático, entre otros, para facilitar el paso de sustratos específicos. Este tipo de transporte tiene las siguientes características generales: requiere gasto de energía, necesita de transportadores proteicos específicos, es un mecanismo saturable, ruta de compuestos de elevada polaridad y, por último, independiente del gradiente de concentración.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DE FÁRMACOS AL ORGANISMO

En general, los factores que afectan a la absorción de fármacos se pueden incluir en cualquiera de las siguientes categorías:

- Ruta de administración.
- Forma farmacéutica.
- Propiedades fisicoquímicas.
- Concentración del fármaco.
- Circulación en el lugar de absorción.
- Mecanismo de transporte.
- Unión a proteínas.

Por lo tanto, a la hora de formular un fármaco se ha de considerar que la ruta de administración que se escoja repercute de manera decisiva en la velocidad y eficacia con la que actúa. Además, ninguna vía de administración es ideal para todos los fármacos en todas las circunstancias.

Las vías de administración de medicamentos se pueden dividir en dos grandes grupos: administración intravenosa y administración extravasal. Por su parte, en administración extravasal se dispone de varias posibilidades:

1. *Sin perfusión de tejidos.* Las principales rutas serían las siguientes:
   - **a.** Vía digestiva:
     - Administración oral: con deglución/mucosa bucal.
     - Administración rectal.
   - **b.** Vía pulmonar.
   - **c.** Vía nasal.
   - **d.** Vía ocular.
   - **e.** Vía vaginal.
   - **f.** Vía percutánea.
2. *Con perfusión de tejidos.* Intradérmica, subcutánea, intramuscular.

En la figura 17.4 se pueden apreciar los diferentes procesos que le suceden al fármaco desde

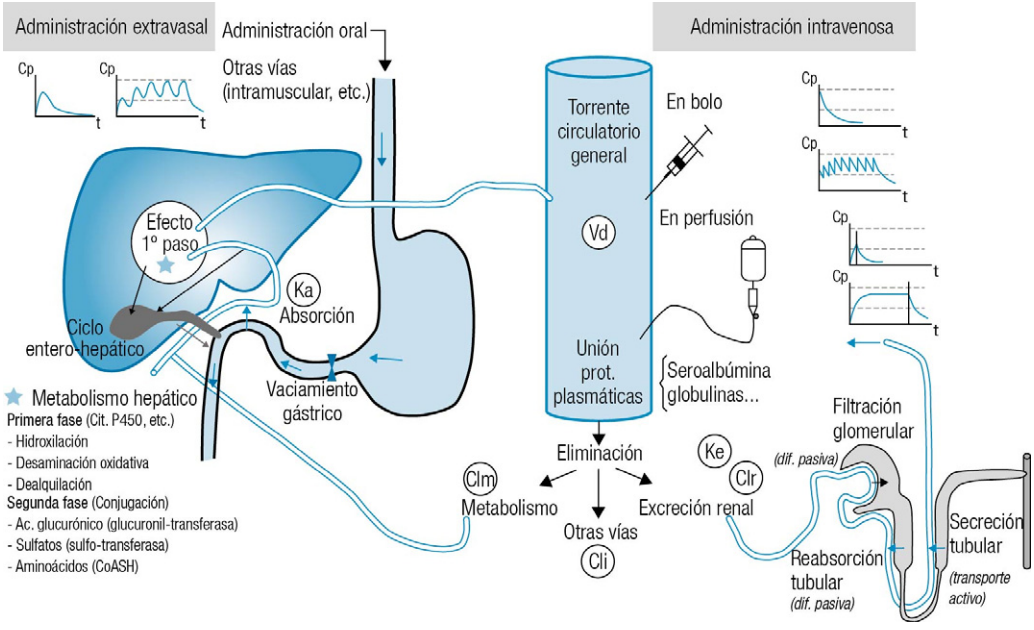


FIGURA 17.4 Serie ADME en función de la vía de administración.

su absorción hasta su eliminación en función de la vía de administración.

Para una misma vía de administración en la mayoría de los casos se puede obtener un efecto local o sistémico. Si buscamos un efecto local, este debe producirse en una zona próxima al lugar de administración; no nos interesa que el fármaco se absorba, es decir, que se incorpore a la primera célula del organismo con destino a circulación sistémica, aunque se absorba en células locales. Sin embargo, cuando se busca el efecto sistémico, el fármaco deberá incorporarse a las células del punto de administración para lograr un efecto sistémico generalmente en un punto remoto.

Dado que la vía oral es la ruta de administración de fármacos más importante, en el siguiente punto se desarrollarán los aspectos biofarmacéuticos más importantes que afectan a esta vía. Además, en el cuadro 17.1 se recogen las ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos vía intravenosa, que sería la segunda vía en importancia. Para otras vías, remitimos al lector a consultar la bibliografía facilitada.

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS A CONSIDERAR EN LA ADMINISTRACIÓN ORAL DE MEDICAMENTOS

Por esta vía de administración vamos a administrar medicamentos para actuar a nivel local (dispepsias, úlcera gástrica, inflamación intestinal, etc.), o bien lograr un efecto sistémico. Es la ruta fisiológicamente diseñada para la administración de xenobióticos y, por lo tanto, la ideal para tratamientos de larga duración. De hecho, el 85% de los medicamentos comercializados en la actualidad, ya sean comprimidos, cápsulas, jarabes, etc., están diseñados para su administración por esta vía. Las principales ventajas de esta ruta son las siguientes:

- pH en evolución a lo largo del tracto gastrointestinal, por lo que siempre tendremos una zona óptima para la disolución y absorción del fármaco, según la ecuación de Noyes-Whitney.
- El aparato digestivo es muy grande y la superficie de absorción muy elevada gracias a

CUADRO 17.1 Administración de fármacos por vía intravenosa: principales ventajas e inconvenientes

Ventajas

- Vía de urgencia cuando se necesitan efectos inmediatos
- Mantenimiento de meseta terapéutica: se administraría una dosis de choque para alcanzar el margen terapéutico lo antes posible y, posteriormente, se mantendrían los niveles por perfusión
- Permite la administración de fármacos no absorbibles vía oral e irritantes vía intramuscular o subcutánea o que sufran un intenso efecto de primer paso en el lugar de administración por cualquier vía
- Permite administrar grandes volúmenes de líquido
- Es la vía de elección para determinar la biodisponibilidad en magnitud

Inconvenientes

- Posible efecto tóxico a nivel cardiopulmonar en función de la velocidad de administración. Una vez administrado, el fármaco va directamente al corazón y de ahí, mediante la circulación menor, al pulmón
- Extravasación
- Necrosis de tejido infiltrado
- Infecciones
- Flebitis
- Trombosis
- Requerimientos galénicos especiales

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

las vellosidades y microvellosidades intestinales.
- El tiempo de permanencia del medicamento a lo largo del tracto gastrointestinal es elevado, permitiendo así que el fármaco pueda estar el tiempo necesario en contacto con la mucosa.
- Se trata de un tejido altamente irrigado tanto a nivel sanguíneo como linfático.
- Importante función motora por la musculatura lisa.
- No requiere de personal especializado para la administración del medicamento.
- Es la más barata de todas las vías, desde un punto de vista meramente tecnológico.
- Muy bien aceptada, por lo general, por el paciente.

Por lo tanto, en teoría, un fármaco puede absorberse en cualquier punto del aparato digestivo, aunque en realidad esto no es así, ya que la mucosa no es igual de permeable en todos los sitios o el fármaco no está el tiempo suficiente para poder absorberse. Por lo tanto, las principales zonas de absorción serían: la mucosa bucal, el intestino delgado, el intestino grueso (absorción de ciertas sustancias) y la mucosa de la ampolla rectal. Es importante tener en cuenta que la fracción absorbida es conducida al hígado a través de las venas mesentéricas, tributarias de la porta, por lo que sería susceptible de sufrir un efecto de primer paso hepático y sufrir ciclo enterohepático antes de alcanzar circulación sistémica.

Como limitaciones, en teoría, por esta vía no podrían administrarse fármacos irritantes de la mucosa gástrica, ni fármacos que se degraden en medio gástrico, ni aquellos que se degraden por enzimas intestinales (tipo polipéptidos, como la insulina o la heparina), ni fármacos que sufran un intenso efecto de primer paso intestinal. Ante estas limitaciones, existen numerosos recursos galénicos para optimizar el tratamiento. Además, se ha de tener en cuenta que tampoco sería adecuada para la administración a pacientes inconscientes o con problemas de deglución.

Los factores que condicionan la absorción de fármacos administrados vía oral se pueden agrupar en dos grandes grupos:

Factores endógenos

1. Factores fisiológicos:
   - **a.** *Vaciamiento gástrico:* influye directamente en el tiempo de latencia previo a la absorción e incluso en fármacos de clase I (alta solubilidad y alta permeabilidad) puede ser el factor limitante de la incorporación del fármaco al organismo. El vaciamiento gástrico depende del peristaltismo gástrico (movimiento del estómago en ayunas) y de los mecanismos moduladores del vaciado (regulan la velocidad de vaciamiento en función de la naturaleza del alimento, volumen de líquido administrado o volumen de alimento, para obtener el mayor rendimiento posible).
   - **b.** *Tránsito intestinal:* en general, si no existe degradación por la flora u otros factores, a menor velocidad de tránsito mayor absorción. Existen dos tipos de movimientos, de segmentación o amasado y de progresión.
   - **c.** *Interacción fármaco-flora intestinal* (vitamina B_{12}).
2. Factores patológicos:
   - **a.** *Alteraciones funcionales:* tipo de úlcera gástrica o duodenal que afectan al vaciamiento gástrico y al tránsito lo mismo que al pH, etc.
   - **b.** *Resecciones totales o parciales:* son muy importantes si afectan a la ventana de absorción del fármaco.

Factores exógenos

Son factores externos al individuo y que, por lo tanto, se pueden modificar. Se dividen en dos modalidades:

1. Factores que dependen de las características fisicoquímicas, del principio activo o de la formulación:
   - **a.** *Tamaño de partícula:* a menor diámetro, mayor superficie específica y mayor velocidad de disolución.
   - **b.** *Polimorfos:* un sólido puede ser amorfo o cristalino. En estado amorfo, las partículas que lo forman no están distribuidas de manera ordenada, formando una red, por lo que es más fácil que se disuelvan. Por otro lado, podemos tener un único cristal o varios tipos (polimorfos), unos más estables que otros. Cuanto más estables sean, más difícil será que se disuelvan.
   - **c.** *Dispersiones sólidas y mezclas eutécticas:* las dispersiones sólidas son una dispersión molecular entre uno o más principios

activos poco solubles y un sustrato de altísima solubilidad (urea, ácido succínico, polietilenglicol, etc.), que al ponerse en contacto con el medio acuoso, disuelve el polímero liberando al principio activo a tamaño molecular. La mezcla eutéctica es similar, pero durante la obtención se obtiene una nueva entidad química con un punto de fusión diferente a la de sus componentes.

d. *Características de la formulación:*
- Variación cualitativa y/o cuantitativa del excipiente.
- Forma farmacéutica: no es lo mismo una solución acuosa que un comprimido. Así, al administrar una solución no existe liberación de la forma farmacéutica, puesto que el fármaco se presenta ya disuelto y la absorción es inmediata. Puede ocurrir que algunos principios activos al encontrarse con el pH tan ácido del estómago precipiten por choque de pH y llegue al lugar de absorción suspendido. Rápidamente se disuelve y se absorbe. En general, el orden sería: solución > suspensión > cápsula > comprimido > comprimido de liberación modificada (sostenida [inicialmente cinética de orden 0 y después una meseta], prolongada [cinética de liberación de orden 1 pero con muy baja velocidad] o retardada [comienza a disolverse tras un tiempo determinado]).

2. Factores que dependen de la interacción fármaco-fármaco o fármaco-dieta:

a. Interacciones fármaco-fármaco a nivel de absorción:
- Mecanismos fisicoquímicos tipo adsorción (cuando se administran conjuntamente dos fármacos y uno es capaz de adsorber al otro en su superficie) o tipo intercambio iónico (cuando se administra una resina de intercambio iónico con un fármaco iónico).
- Mecanismos químicos, como pueden ser la formación de quelatos inabsorbibles o la modificación del pH digestivo.
- Mecanismos fisiológicos, es decir, la administración conjunta de dos fármacos si uno de ellos afecta a la motilidad intestinal o al vaciamiento gástrico.

b. *Interacciones fármaco-alimento a nivel de absorción:* lo normal es administrar un fármaco con un volumen de agua, aunque en ocasiones se aconseja administrarlo con alimentos; así sería cuando el fármaco es lesivo para la mucosa gástrica, ejercen un efecto en el bolo o tienen una ventana de absorción y se trata de aumentar la permanencia. Además de los mecanismos fisicoquímicos, químicos y fisiológicos comentados anteriormente, se pueden producir fenómenos de competencia entre un fármaco y un alimento por un mismo transportador.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 18

Control de la liberación de fármacos

Pedro Barata Coelho y Delfim Santos

FORMAS FARMACÉUTICAS DE LIBERACIÓN MODIFICADA

Muchas de las sustancias prescritas en la actualidad tienen una acción terapéutica de corta duración, que frecuentemente supone la toma repetida de dosis a intervalos de tiempo cortos o largos.

Esto se debe a las grandes variaciones en la concentración plasmática del fármaco, una situación que puede llevar a períodos en los que existe una concentración plasmática subterapéutica y otros períodos en los que la concentración se encuentra por encima del umbral de toxicidad del medicamento. Ante estos hechos, podemos decir que sólo durante un corto período de tiempo se obtiene el efecto terapéutico deseado (fig. 18.1).

Las formas farmacéuticas de liberación modificada (FFLM), de acuerdo con las características de liberación del fármaco, se pueden clasificar en: formas farmacéuticas de liberación prolongada, formas farmacéuticas de liberación retardada y formas farmacéuticas de liberación secuencial.

De acuerdo con la Farmacopea Europea, la FFLM es aquella en la que el fármaco se libera de una forma controlada en el lugar de acción, y esto es resultado de una modificación en la velocidad de liberación efectuada en el proceso de fabricación. Las formas farmacéuticas de liberación prolongada son un tipo especial de las FFLM, en las que la velocidad de liberación del fármaco es menor que la de la forma farmacéutica de liberación convencional administrada por la misma vía.

Las formas farmacéuticas de liberación retardada son un tipo especial de las FFLM que se caracterizan por una liberación retardada del principio activo. Estas formas farmacéuticas incluyen preparaciones gastrorresistentes que se incluyen en las monografías de formas farmacéuticas sólidas para administración oral de las farmacopeas.

En cuanto a las formas farmacéuticas de liberación secuencial, son un tipo especial de las FFLM que se caracterizan por una liberación secuencial del principio activo.

Ventajas del uso de formas farmacéuticas de liberación modificada

Las ventajas más destacadas de las FFLM son:

- Mejora la adherencia del paciente a la terapia, gracias a la simplificación de la dosis, disminuyendo el número de dosis por día.
- Se puede utilizar una menor cantidad de fármaco, hecho que reduce los efectos secundarios, y se evita sobrepasar el umbral de toxicidad del fármaco.
- Se puede conseguir un rápido control en el tratamiento de la enfermedad, mejorando la eficacia del tratamiento y controlando las fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas del fármaco.
- Tanto para la industria farmacéutica como para los pacientes, estas formas de dosificación resultan más económicas. A pesar de que el coste unitario de estos sistemas es superior al coste de las formas convencionales, a largo plazo el coste medio del tratamiento es mucho menor.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

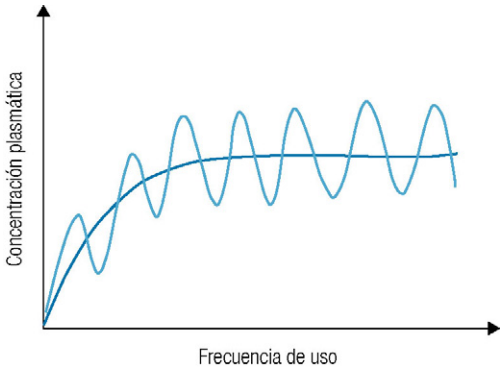


FIGURA 18.1 Concentraciones plasmáticas obtenidas con formas farmacéuticas de liberación modificada.

Mecanismos implicados en la liberación controlada de fármacos

Se pueden englobar los procesos de liberación que ocurren en este tipo de sistemas en una de las categorías siguientes: difusión, degradación y/o erosión polimérica, y liberación por un proceso de activación.

DIFUSIÓN

La difusión es el proceso por el que la materia se transporta de un lugar a otro ubicado dentro del propio sistema, y es el resultado de un conjunto de movimientos moleculares aleatorios que ocurren en distancias cortas.

Existe una teoría al respecto, aunque no plenamente acogida, que dice que la molécula se difunde a través de las matrices poliméricas atravesando las cadenas de polímero.

La ley de Fick permite cuantificar el proceso de difusión a través de una expresión que se traduce en la velocidad de transferencia, por unidad de superficie, de la sustancia a difundir en un medio isotrópico a través de una sección del polímero.

$$dQ = -D\,dC$$

$$dt = dX$$

donde: dQ/dt representa la velocidad de difusión, siendo Q la masa del fármaco transportado, t el tiempo, C la concentración de sustancia que se difunde, X la coordenada espacial normal a la sección D y el coeficiente de difusión.

Dado que la difusión se produce en la dirección opuesta al aumento de concentración, el segundo término aparece con un signo negativo. Para los sistemas farmacéuticos, X representa la distancia entre el lugar donde se encuentra el fármaco acumulado y la superficie de liberación.

Analizando la ecuación se puede observar que a medida que aumenta X, la masa del fármaco transportado disminuye. Para soluciones diluidas, el coeficiente de difusión puede considerarse constante. Sin embargo, por ejemplo, en las matrices poliméricas, este es dependiente de la concentración y otros parámetros, como la densidad de reticulación, el grado de ramificación, el grado de cristalinidad y el tamaño de la zona cristalina.

Cuando se trabaja con matrices poliméricas no se debe pasar por alto el efecto de la temperatura, ya que esto afecta al estado de los polímeros. Por lo tanto, y conforme a la temperatura, el polímero puede encontrarse en estado vítreo o en estado maleable.

La temperatura necesaria para pasar de un estado de transición a otro se denomina «temperatura de transición vítrea». Por debajo de esta temperatura, el polímero se encuentra en el estado vítreo, y por encima de esta, en estado maleable. Para que un polímero pueda ser utilizado como un elastómero debe tener una temperatura de transición vítrea inferior a la temperatura ambiente.

A pesar de todo lo anteriormente citado, existen muchos polímeros cuya difusión no sigue la ley de Fick. Esto es particularmente cierto cuando la sustancia que penetra en el polímero provoca un gran aumento en el volumen, como es el caso de los plastómeros.

Se acepta que este comportamiento en el resultado no fickiano o anómalo es el resultado de los cambios configuracionales en el propio polímero. A medida que el disolvente penetra en la matriz del polímero, este pasa de un estado configuracional enmarañado a un estado en que las cadenas están dispuestas helicoidalmente, característica del polímero disuelto en soluciones más diluidas. Este es un proceso de relajación, y, a veces, este proceso puede ser más lento que la propia difusión, por lo que el proceso está controlado/limitado por la cinética de la relajación y no por la ley de Fick.

Se considera que las desviaciones del comportamiento fickiano se asocian con tasas de cambio en la estructura polimérica causadas por la entrada o salida de las moléculas circulantes. Los efectos anómalos pueden estar directamente

relacionados con la influencia del cambio en la estructura, en la solubilidad y en la movilidad de difusión, o pueden ser el resultado de presiones internas ejercidas por una parte del sistema en otras áreas a medida que se produce la difusión.

No obstante, los elastómeros que siguen la ley de Fick responden rápidamente a los cambios de estado.

En la tabla 18.1 se presenta una clasificación basada en el comportamiento de los polímeros de acuerdo con la tasa de difusión y relajamiento polimérico.

En los casos I y II de dicha tabla, el comportamiento puede ser descrito en un único parámetro, aquel que limita el proceso. Los sistemas que pertenecen al caso I son controlados por el coeficiente de difusión y los sistemas del caso II por la velocidad de migración entre la capa gelificada y el núcleo sólido. Los sistemas no fickianos requieren al menos dos parámetros para describir los efectos de difusión y de relajación del polímero.

A menudo, los sistemas de liberación controlada para la difusión del fármaco están revestidos por una membrana polimérica o incrustados en una matriz polimérica y, de una forma general, los fenómenos se producen con la siguiente secuencia: el agua se difunde en la membrana o matriz, el fármaco se disuelve y se difunde fuera del polímero.

El conocimiento de los fenómenos descritos anteriormente permite diseñar los sistemas farmacéuticos de liberación modificada controlados por difusión, y, en general, la tecnología y procedimientos necesarios para la elaboración de sistemas de difusión por matriz o por membranas.

DEGRADACIÓN/EROSIÓN

Los sistemas matriciales anteriormente mencionados pueden pertenecer a dos grandes grupos: los que conservan su forma casi constante y los que aumentan el volumen en contacto con el medio de disolución y, posteriormente, se degradan.

La degradación/erosión del polímero también se considera un método de liberación del fármaco.

Al igual que en el proceso de difusión, el fármaco se encuentra dentro de una membrana o de una matriz polimérica. El polímero se degrada y se libera el fármaco.

Este proceso implica dos procesos secuenciales dependientes del tiempo, la dilatación y la degradación/erosión, procesos que pueden ocurrir o no simultáneamente hasta la ruptura completa de las cadenas poliméricas. Los sistemas erosionables se pueden clasificar de acuerdo a los mecanismos de disolución presentados por estos (tabla 18.2).

Cabe señalar que en muchas ocasiones la erosión es el resultado del efecto simultáneo de todos estos fenómenos. La erosión puede ocurrir sólo en la superficie del sistema (erosión heterogénea) o también puede ocurrir en el interior (erosión homogénea).

La forma en que se produce la erosión condiciona fuertemente el perfil de liberación del fármaco.

Cuando un sistema matricial es puesto en contacto con un líquido en disolución, el agua comienza a penetrar, originando una capa gelificada del polímero, y, por lo tanto, un aumento de sus dimensiones. Con el paso del tiempo, el núcleo seco se va hidratando y se ve reducido a

TABLA 18.1 Clasificación de los tipos de difusión existentes

Difusión fickiana (caso I)	Tasa de difusión mucho menor a la de relajamiento
Difusión fickiana (caso II)	Tasa de difusión superior a la de relajamiento
Difusión no fickiana (anómala)	Tasa de difusión y relajamiento aproximadas

TABLA 18.2 Clasificación de los sistemas erosionables

Bioerosión tipo I	Polímeros solubles en agua e insolubilizados por ligaciones cruzadas degradables
Bioerosión tipo II	Polímeros insolubles en agua y solubilizados por hidrólisis, ionización o protonación de grupos funcionales próximos
Bioerosión tipo III	Polímeros insolubles en agua y solubilizados por ruptura de la cadena polimérica, originando pequeñas moléculas solubles

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

medida que la capa gelificada se va erosionando. Como resultado de estos procesos se puede mantener el volumen del sistema más o menos constante.

En una fase posterior, la velocidad de hidratación disminuye en relación con la erosión, y, finalmente, se disocian de las cadenas de los polímeros, lo que provoca una degradación completa del sistema y permite la disolución total del fármaco.

En una tercera fase, se produce la desagregación de las cadenas poliméricas, y la velocidad de liberación del fármaco varía con la velocidad a la que se da este proceso.

ACTIVACIÓN

Varios de los sistemas farmacéuticos se basan en procesos de activación con el fin de controlar la liberación del principio activo. De las diversas estrategias utilizadas, la más común es el uso de bombas osmóticas, membranas semipermeables con agujeros hechos por láser. Dentro de la membrana hay una alta concentración de un agente osmótico, lo que provoca la entrada de agua a través de la membrana, siendo el fármaco expulsado a través del agujero debido a un aumento de la presión osmótica (fig. 18.2).

Otros procesos de activación se basan en la presión hidrodinámica, presión de vapor, fuerzas eléctricas, fuerzas magnéticas, iontoforesis, pH y fuerza iónica. Estos sistemas son a menudo capaces de liberar, a una velocidad constante, el fármaco, aunque a menudo son bastante caros.

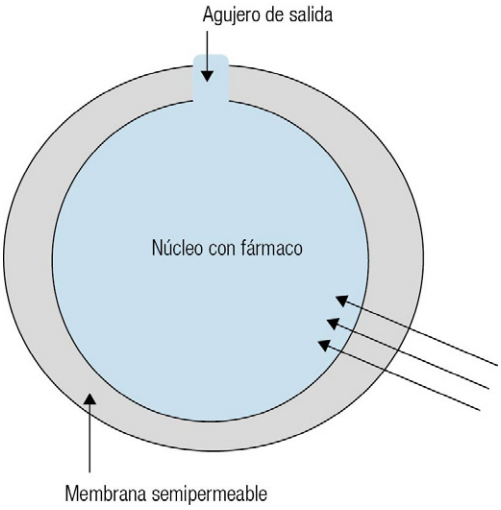


FIGURA 18.2 Corte transversal de un sistema osmótico.

Sistemas farmacéuticos de liberación modificada

El uso adecuado de los principios citados anteriormente, ya sea solos o en combinación, permite desarrollar sistemas farmacéuticos que liberen la sustancia activa de un modo terapéuticamente más eficaz.

Varias características de los sistemas de liberación modificada pueden ser utilizadas para clasificarlos. Podemos clasificarlos de acuerdo al proceso principal de liberación de la sustancia activa o teniendo en cuenta el lugar y el tiempo en que la liberación se produce.

SISTEMAS CON LIBERACIÓN CONTINUA DE SUSTANCIAS ACTIVAS

Estos sistemas tienen como objetivo principal ceder la sustancia activa, en la zona de absorción, a una velocidad conocida y predeterminada. De acuerdo con el mecanismo de absorción implicado, podemos clasificarlos de la siguiente forma.

Matrices hidrófilas

Los sistemas matriciales hidrófilos son los más populares para la modulación de la liberación de fármacos. Se pueden dividir en los sistemas que conservan su forma constante y en sistemas que varían de forma y de volumen. Los primeros, una vez que entran en contacto con el medio, de disolución se hinchan y, posteriormente, se degradan, disminuyendo el volumen.

En general, las matrices son activadas por el agua, y la liberación de fármacos a partir de los sistemas farmacéuticos de este tipo es controlada por interacciones entre el agua, los polímeros y la sustancia activa.

La penetración de agua en el sistema matricial es el primer paso del hinchamiento del polímero y, por lo tanto, del proceso de disolución de la sustancia activa.

La presencia de agua disminuye la temperatura de transición vítrea del polímero, lo que provoca un estado de transición de estado del material polimérico de estado vítreo al estado maleable, formando una capa gelificada.

Este proceso tiene como efecto un aumento en la movilidad de las cadenas de polímero, una situación que favorece el transporte de la sustancia activa.

El fenómeno de la relajación del polímero determina el aumento del volumen de la matriz, lo que puede obstaculizar el mecanismo de liberación de la sustancia activa del sistema matricial.

El espesor de la capa gelificada depende del grado de penetración de agua en el sistema, la desintegración de las cadenas poliméricas y la transferencia, masa de polímero y de la sustancia activa.

Inicialmente la tasa de penetración de agua en el sistema es más alta que la tasa de desintegración de las cadenas del polímero, formando rápidamente una capa de gel espeso. Sin embargo, debido al aumento en la distancia de difusión, la tasa de penetración de agua disminuye a un nivel similar al de la desintegración de las cadenas de polímeros, y casi no hay cambios en el espesor de la capa gel, ya que los dos procesos de destrucción y formación de la capa de gel son equivalentes.

Debido a la dinámica del espesor de gel, podemos definir tres fases distintas:

1. En una primera fase aumenta el espesor de la capa de gel y la penetración de agua es el fenómeno dominante (fig. 18.3 a y b).
2. En la segunda fase el espesor se mantiene constante y la velocidad de desintegración de las cadenas del polímero es equivalente a la tasa de hinchamiento (fig. 18.3 b y c).
3. Y en una tercera fase, el espesor de la capa de gel disminuye, pasando todo el polímero a estado maleable, dándose muy poca desintegración en las cadenas del polímero (fig. 18.3 c y d).

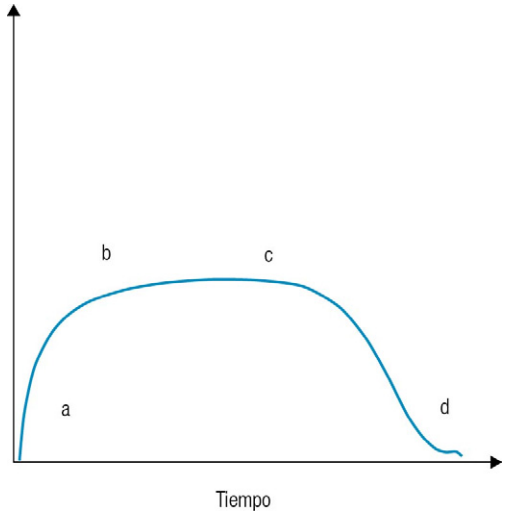


FIGURA 18.3 Gráfico del grosor de la capa de gel frente al tiempo.

La cinética de liberación de fármacos a partir de estos sistemas matriciales está directamente relacionada con la variación en el espesor del gel.

Sin embargo, no siempre se observan estas tres fases durante el período de la liberación del fármaco desde el sistema matricial, en particular debido a las bajas tasas de desintegración de algunos polímeros, tales como hidroxipropilmetilcelulosa.

Puesto que la capa de gel ejerce un papel importante en este tipo de mecanismos para controlar la liberación, se deben definir sus fronteras. Estas fronteras corresponden a las diferentes fases de la matriz.

El espesor de la capa de gel se define por el frente que separa la matriz del medio de disolución, o frente de erosión, y el frente que separa la capa de polímero maleable del polímero en estado vítreo es el frente de hinchamiento.

En consecuencia, podemos considerar la erosión y el hinchamiento como factores responsables de controlar el espesor del gel.

También se describe un tercer frente, o frente de disolución, en matrices que contienen fármacos poco solubles, tales como el diclofenaco. Este tercer frente es el resultado de la precipitación, en la capa gelificada, del fármaco poco soluble que estaba disperso en la matriz del polímero en estado vítreo. Este frente corresponde entonces a la frontera entre fármacos disuelto y no disuelto.

De esta forma, y tal como se muestra en la figura 18.4, se pueden definir tres frentes en los sistemas matriciales:

1. *Frente de hinchamiento:* entre el polímero en estado maleable y en estado vítreo.
2. *Frente de difusión:* entre el fármaco no disuelto y disuelto en la capa de gel.
3. *Frente de erosión:* entre la matriz y el medio de disolución.

El uso de polímeros suficientemente solubles puede lograr el mantenimiento de un espesor constante de gel, ya que los frentes de la matriz se mueven de forma sincronizada, lo que permite obtener cinéticas de orden 0.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

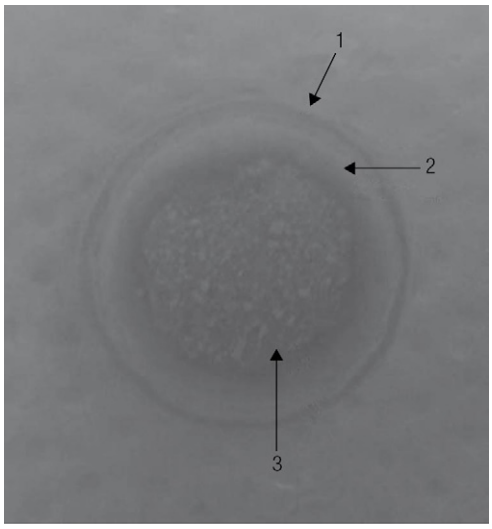


FIGURA 18.4 Frentes de los sistemas matriciales por hinchamiento.

Este proceso de liberación, como hemos visto, no sigue el mecanismo de difusión que Fick describe; sin embargo, puede ser descrito por una simple ecuación semiempírica:

$$Q = kt^n$$

donde: Q representa la fracción de fármaco liberada durante un período de tiempo t, k es la velocidad específica del proceso, que incorpora las características del fármaco y la red macromolecular, mientras que n es el exponente de difusión.

Varios estudios han demostrado que el valor de n es un indicativo del tipo de mecanismo de liberación que se produce en el sistema. Para $n = 0{,}5$, el fármaco sigue un mecanismo de difusión de Fick, que como todos sabemos es impulsada por las diferencias de gradiente químico. Para $n = 1$, el fármaco se libera de acuerdo a una relajación de transporte que se asocia con el estrés y las transiciones de fase en polímeros hidratados. Para valores de n entre 0,5 y 1, se observa una difusión no fickiana.

Matrices lipídicas

La base de estos sistemas matriciales está constituida por compuestos lipídicos que, al entrar en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufren un proceso de erosión, liberando el fármaco en el medio.

Los fármacos se dispersan en la matriz lipídica usando principalmente dos técnicas. En un primer momento, se añade una solución o dispersión del fármaco y aditivos en la grasa fundida, y luego se elimina el disolvente por evaporación. La segunda es la incorporación directa del fármaco y aditivos en la grasa fundida.

Las matrices lipídicas tienen un cierto grado de porosidad que permite la penetración del medio de disolución y, por lo tanto, la disolución y difusión del fármaco en esta. Al mismo tiempo, hay una erosión gradual de la matriz por procesos que pueden implicar una lipólisis enzimática, una simple hidrólisis o ionizaciones.

Por lo tanto, la velocidad de liberación, y consecuentemente la absorción del fármaco desde una matriz lipídica, depende fuertemente de la composición del medio de disolución, es decir, los fluidos digestivos. Las variaciones en el pH y el contenido enzimático del tracto gastrointestinal pueden crear problemas en el control de los perfiles de liberación de este tipo de matrices.

Sistemas con membrana microporosa

Estos sistemas consisten en un comprimido que contiene el principio activo recubierto con un polímero gastrorresistente, tal como el acetato de polivinilo o cloruro de polivinilo. Este producto contiene una pequeña proporción de sustancias, como el laurilsulfato de sodio, que cuando se disuelve en el líquido origina pequeños poros.

Haciendo los cambios adecuados en la proporción de agente formador de poros se pueden variar las características de liberación de la sustancia activa. Este tipo de sistema también puede ser utilizado para la liberación del fármaco sólo en el intestino, es el caso de fármacos que se degradan en el estómago. En tales casos, el recubrimiento que rodea el núcleo del comprimido está formado por polímeros insolubles en ácido, como etilcelulosa y etilftalato, pero cuando llegan al intestino se disuelven dejando una membrana porosa que permite la liberación del principio activo.

Resinas intercambiadoras de iones

Cuando la liberación del fármaco está condicionada por la concentración de iones del medio, es

interesante pensar en los mecanismos de control basados en intercambios iónicos.

Las resinas de intercambio iónico son materiales insolubles que contienen grupos catiónicos o aniónicos, que se repiten en lugares a lo largo de la cadena de la resina. La resina, aniónica o catiónica, dependiendo de la naturaleza del principio activo, se ioniza cuando se pone en contacto con una solución que contiene el fármaco. En esta resina cargada ocurren los siguientes procesos cuando se expone a una solución iónica:

$$Resina\ (N(CH_3))^+ X^- + Z^- \leftrightarrow$$
$$Resina\ (N(CH_3))^+ Z^- + X^-$$
$$Resina\ (SO_3)^- A^+ + B^+ \leftrightarrow Resina\ (SO_3)B^+ + A^-$$

En estos sistemas, el proceso de liberación está influido por varios factores, entre los que cabe destacar el grado de reticulación, tamaño de las partículas y la fuerza iónica del medio. El grado de entrecruzamiento determina la porosidad de la resina. Por lo tanto, un mayor grado de reticulación conduce a una disminución en la liberación del fármaco como resultado de un impedimento estérico y una mayor resistencia a la difusión con la oposición de la resina. El tamaño de las partículas es un parámetro clave, ya que un pequeño tamaño de partícula proporciona una difusión superficial alta, lo que acelera el proceso de intercambio iónico. La fuerza iónica del medio está directamente relacionada con la concentración de iones existentes en el medio de disolución, por lo que un aumento de la fuerza iónica provoca una mayor liberación del fármaco desde la resina.

Formulaciones pH independientes

Ya que el pH varía considerablemente en todo el tracto gastrointestinal, las formulaciones independientes del pH son de interés para la administración de los medicamentos por vía oral. En general, estas formulaciones se obtienen mediante la mezcla del fármaco, ácido o base con agentes tampón, como las sales de ácido cítrico, y los excipientes que permiten obtener gránulos que posteriormente son recubiertos con derivados de la celulosa, originando una capa semipermeable. A lo largo del tracto gastrointestinal entra el fluido en el interior de los gránulos, y el efecto del sistema tampón hace que adquieran un pH adecuado para la utilización del fármaco. Este se disuelve en el líquido y luego se difunde a través de la membrana de polímero a una velocidad predeterminada.

Sistemas osmóticos

Los sistemas osmóticos se pueden clasificar en sistemas OROS® (Oral Release Osmotic System) y GITS® (Gastro Intestinal Therapeutic System). Los comprimidos se componen de un núcleo osmótico que contiene el fármaco, recubierto por una membrana semipermeable al agua que tiene un pequeño orificio. Este orificio, que tiene un diámetro que oscila entre 200 y 400 μ, se realiza con láser. La membrana sólo permite la libre difusión de agua en el núcleo. Luego el agua disuelve a la sustancia activa y crea una presión osmótica que expulsa la solución saturada de fármaco a través del orificio en la membrana. Este proceso se produce a una velocidad predeterminada, por lo general con una cinética de orden 0.

Los sistemas *push-pull* se utilizan con principios activos muy solubles o insolubles en agua. La principal diferencia con los sistemas anteriores es el hecho de que mientras el primero se compone de un solo compartimiento, estos sistemas consisten en dos compartimentos separados por una pared flexible, localizándose la sustancia activa en uno de los compartimentos.

Los sistemas osmóticos se identifican mediante una nomenclatura de dos números que indican la velocidad de liberación de la sustancia activa y la dosis del fármaco. Así, un sistema OROS 30/350 es un sistema que contiene 350 mg de fármaco y que se libera a una velocidad de 30 mg $\times$ h^{-1}.

SISTEMAS DE LIBERACIÓN DIFERIDA Y PULSÁTIL

Los sistemas de liberación retardada son los que, de alguna manera, retrasan el inicio de la liberación del fármaco, por lo general con recubrimientos entéricos o biodegradables. El objetivo más común se relaciona con situaciones de necesidad de la colocación del fármaco en el colon.

La liberación pulsátil del fármaco es la liberación programada de este después de períodos de latencia programados. Después de un período de latencia la liberación del fármaco

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

puede ser inmediata, sostenida o en secuencias (fig. 18.5).

Con el uso de este tipo de sistemas es posible preparar sistemas de administración de fármacos que disminuyan la administración del medicamento de varias veces a una, y vehiculizar sustancias activas con diferentes perfiles de liberación, aumentando considerablemente la adherencia al tratamiento por parte de los pacientes. Además, estos sistemas pueden ser preparados teniendo en cuenta los principios de la cronoterapia, liberando el fármaco en los días en que su acción sea más segura y eficaz de acuerdo con las variaciones circadianas y las condiciones fisiopatológicas (fig. 18.6).

En general, los sistemas pulsátiles se clasifican en sistemas únicos o múltiples, conforme a si están compuestos por una o varias unidades.

Los sistemas unitarios se obtienen generalmente con bombas osmóticas, los sistemas de tipo de depósito de matriz hidrofílica, como el sistema Chronotopic™, propuesto por Gazzaniga, o el Sistema Domos Matrix™, o los sistemas de depósito de matrices erosionables. En estos últimos sistemas el hinchamiento y la erosión se combinan de una manera inteligente para obtener los perfiles de liberación deseados.

Los sistemas multiparticulares son, por lo general, administrados en forma de cápsulas y tienen varias ventajas desde el punto de vista terapéutico. Las principales desventajas de estos sistemas se relacionan con la mayor complejidad de la producción y las bajas dosis de fármaco de carga soportada por cada unidad.

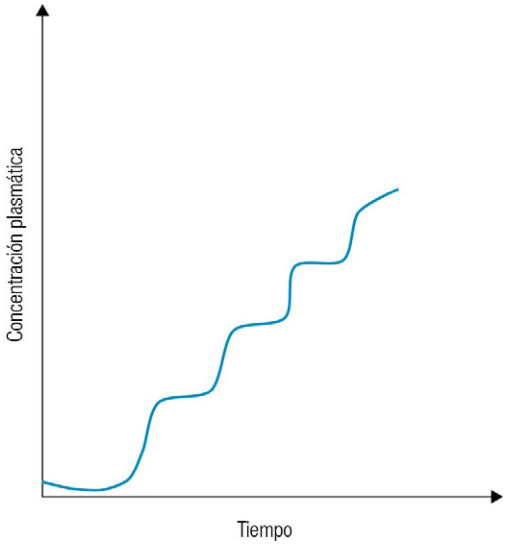


FIGURA 18.5 Liberación pulsátil.

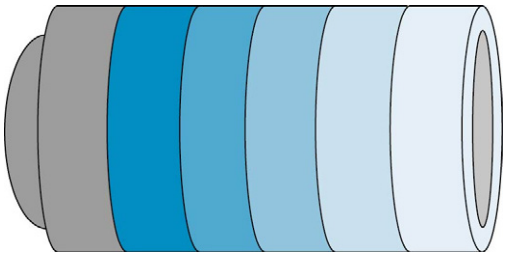


FIGURA 18.6 Sistema con perfiles de liberación diferentes.

SISTEMAS PARA ZONAS ESPECÍFICAS DE LA ABSORCIÓN

La liberación sostenida de fármacos por vía oral siempre debe tener en cuenta la fisiología gástrica, con especial énfasis en el tiempo de tránsito gastrointestinal. Además, y siempre que el fármaco presente una absorción óptima, se deben tener en cuenta para el desarrollo de la forma farmacéutica: las áreas del tracto gastrointestinal donde el fármaco se absorbe mejor, las áreas del tracto gastrointestinal donde el fármaco se degrada por acción de la flora microbiana o pH, si se desea un efecto local del fármaco, si existen situaciones de enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa gástrica.

Sistemas gastrorretentivos

La tecnología que existe hoy en día permite conmutar la liberación de fármacos a partir de los sistemas farmacéuticos durante períodos que pueden llegar a 24 h. Este hecho trae consigo ventajas conocidas, pero en el caso de los fármacos que tienen estrechas ventanas de absorción requiere un cierto cuidado, de lo contrario se puede producir una fuerte disminución de la biodisponibilidad del fármaco. Este es el caso de los principios activos como la ranitidina y la riboflavina, que se absorben principalmente en el tracto superior del aparato gastrointestinal. Para que los sistemas de liberación modificada que se utilizan con estos fármacos sean eficaces, es necesario adoptar estrategias de gastrorretención, de modo que el sistema permanece en el área de destino el mayor tiempo posible.

Estos sistemas se pueden clasificar como: sistemas de alta densidad, sistemas de flotación, sistemas expansivos, ampliables, sistemas bioadhesivos y sistemas magnéticos.

SISTEMAS DE ALTA DENSIDAD

Los sistemas de alta densidad se basan en el hecho de que el contenido gástrico tiene una densidad similar al agua y en la anatomía del estómago. Si se administran los sistemas farmacéuticos con una densidad superior a 2,5 g/cm^3 se puede admitir que estos están en la parte inferior del estómago, donde, sobre todo si se han diseñado para presentar alguna bioadhesividad, será más difícil que sean expulsados por las contracciones estomacales (fig. 18.7).

SISTEMAS DE FLOTACIÓN

Estos sistemas flotan en el jugo gástrico y son retenidos en el píloro evitando la pérdida por vaciado gástrico (fig. 18.8).

Se pueden adoptar diversas estrategias para lograr este movimiento, desde la construcción de sistemas de equilibrio hidrodinámico a sistemas de baja densidad (inferior a 1 g/cm^3), pasando por los sistemas de generación de gas.

La combinación de sistemas de generación de gas con sistemas hidrodinámicamente en equilibrio es un resultado interesante. Dado que el período de latencia de los sistemas de generación de gas es mucho más corto que los sistemas hidrodinámicos, es posible resolver el riesgo de pérdida de eficacia gastrorretentiva. Por otro lado, jugando con la hidratación del polímero, se puede optimizar la cantidad de sustancias generadoras de gas incorporado.

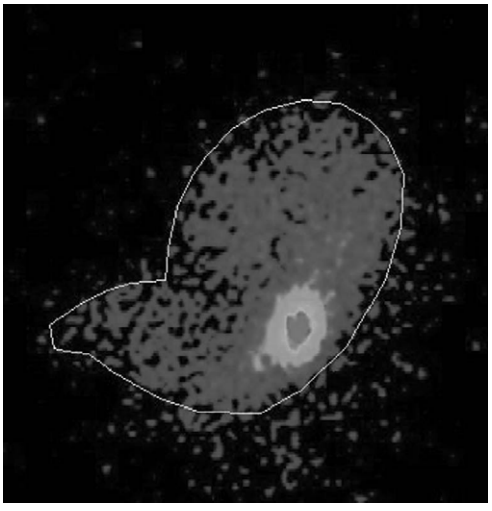


FIGURA 18.7 Gammagrafía de un sistema de alta densidad.

FIGURA 18.8 Gammagrafía de un sistema de flotación.

Las microesferas huecas se consideran uno de los sistemas más prometedores, sin embargo, y como todos los sistemas flotantes, se ven limitados por la necesidad de tener suficiente cantidad de líquido en el estómago para desviar el sistema farmacéutico al píloro.

Otro innovador sistema es el Dome Matrix®, sistema que se describe en detalle más adelante y que básicamente consiste en dos tabletas con una cara cóncava y una convexa interconectadas, creando una cámara de aire responsable de la flotación del sistema farmacéutico (fig. 18.9).

SISTEMAS EXPANSIVOS

Una de las estrategias utilizadas para mantener un sistema farmacéutico en el estómago es hacer

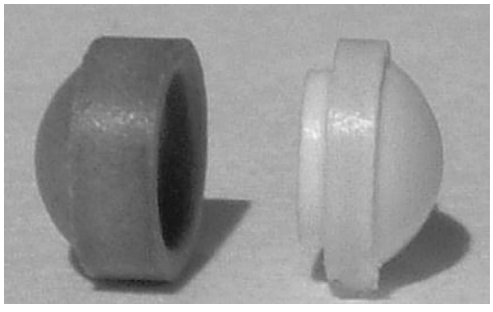


FIGURA 18.9 Sistema Dome Matrix®.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

que su tamaño sea mayor que el diámetro del píloro. A pesar de que las diferencias interindividuales son muchas, se suponen 13 mm como el tamaño medio de diámetro pilórico. Sin embargo, la administración de los sistemas farmacéuticos plantea problemas muy grandes con su ingestión, por lo que lo ideal es que el sistema farmacéutico sea pequeño en una fase inicial y que exista un posterior aumento de tamaño. Esto se logra utilizando dos estrategias diferentes: los sistemas de doblado y los sistemas expansibles.

Los sistemas doblados consisten en polímeros biodegradables que se incorporan en forma de comprimidos en una cápsula y luego se liberan en el estómago (Accordion Pill®), que funcionan de manera similar a los sistemas anteriores.

Los mecanismos de gastrorretención de los sistemas expansibles están basados en el principio de la retención mecánica del sistema farmacéutico. En general se utilizan polímeros hidrofílicos que cuando se ponen en contacto con soluciones acuosas absorben el agua y aumentan el tamaño considerablemente. Esto permite administrar los sistemas con pequeñas dimensiones, y, algún tiempo después, con el contacto con el jugo gástrico se hincha y es mayor que el píloro, con lo que se garantiza su retención gástrica (fig. 18.10).

Dentro de los sistemas por hinchamiento cabe destacar los «hidrogeles superporosos».

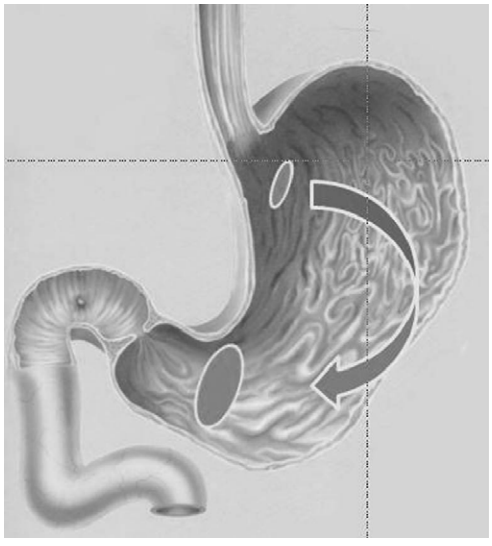


FIGURA 18.10 Sistemas expansivos por hinchamiento.

Estos polímeros se han convertido en una importante respuesta a las críticas de los sistemas anteriores. El hecho de que el proceso de hinchamiento sea lento puede producir el vaciamiento gástrico temprano. De hecho, los hidrogeles superporosos alcanzan el equilibrio de hinchamiento en un minuto, debido a su número de poros interconectados.

SISTEMAS BIOADHESIVOS

Los sistemas bioadhesivos, o en este caso mucoadhesivos, son sistemas que fueron diseñados con el fin de adherirse a la mucosa gástrica o mucina, y así aumentar el tiempo de contacto en el estómago. Los polímeros mucoadhesivos son los que tienen la capacidad de adherirse a la mucosa gástrica, creando lazos con las estructuras epiteliales. El tipo de conexión entre los polímeros y la superficie de mucina epitelial se puede clasificar de diversas maneras:

- Adhesión mediada por la hidratación.
- Adhesión mediada por enlaces químicos (iónicos y covalentes), físicos o mecánicos (espacios de inserción de la mucosa).
- Adhesión mediada por los receptores.

Los materiales más utilizados para la mucoadhesión son los carbómeros, quitosano, hidroxipropilmetilcelulosa, alginato de sodio, sucralfato, dextrano, y ácido poliláctico.

Además, recientemente se han introducido tiómeros, compuestos de tiol de azufre que establecen vínculos con la mucosa.

El mayor desafío para estos sistemas es la alta renovación del epitelio gástrico, que limita la retención gástrica de dichos sistemas.

SISTEMAS MAGNÉTICOS

Estos sistemas se basan en un principio muy simple. El sistema farmacéutico contiene en su interior un imán y otro imán se coloca en el abdomen en la posición anatómica del estómago. Estos sistemas son prometedores, pero tienen grandes inconvenientes, como la necesidad de una colocación de alta precisión de la parte exterior del imán y las molestias para el paciente que van a llevar a una disminución en el cumplimiento de la terapia.

Estos sistemas son, sin duda, útiles para el transporte de fármacos cuya ventana de absorción se encuentra en la parte superior del estómago y el duodeno. La dificultad de estos

sistemas es la gran variabilidad inter e intraindividual, que puede llevar a situaciones de vaciado gástrico precoz, con la consecuente pérdida de eficacia.

Sistemas de vehiculización colónica

Esta liberación selectiva es una alternativa atractiva para la administración de ciertos medicamentos, ya que esta parte del tubo digestivo es menos hostil que el estómago o el intestino delgado, especialmente en lo que respecta a la actividad enzimática.

Otro factor que confiere al colon unas buenas características para la administración de fármacos es el elevado tiempo de permanencia del sistema farmacéutico en esta zona del intestino, que puede ser especialmente útil cuando se trata de prolongar la absorción sistémica de sustancias activas o para lograr un efecto localizado en el colon.

La parte del intestino más favorable para la absorción de fármacos es el ciego y el colon ascendente, áreas en las que el contenido sigue siendo fluido, lo que permite un mejor acceso de la molécula del fármaco a la pared intestinal.

Este tipo de sistema es especialmente útil en el tratamiento de patologías localizadas a nivel colónico, tales como la enfermedad de Crohn y la colitis ulcerosa, ya que la vehiculización colónica puede reducir de los efectos secundarios no deseados.

SISTEMAS ENTÉRICOS

Un método de proteger el principio activo ante una posible degradación en el tracto gastrointestinal, y para lograr una acción localizada en el colon, es el uso de polímeros de solubilidad pH dependiente. Los polímeros más utilizados son los derivados de la celulosa y los acrílicos. Entre estos destacan los copolímeros de ácido metacrílico y metilmetacrílico, comúnmente conocidos como Eudragit. Los Eudragit, dependiendo de su composición, son insolubles a valores de pH por debajo de 6 (Eudragit L®) o 7 (Eudragit S®), sin embargo, se disuelven rápidamente después de la desprotonización de los grupos carboxílicos a valores de pH superiores.

SISTEMAS BIODEGRADABLES

Otra forma de obtener un mecanismo de liberación es el uso de los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente en el colon, utilizando principalmente polisacaridasas, glucosidasas y azorredutasaes.

Los polisacáridos naturales han sido el grupo de elección en la formulación de estos sistemas. A medida que atraviesan el tracto gastrointestinal sólo las enzimas bacterianas pueden degradarlos. Un buen ejemplo de estos polisacáridos naturales es la pectina.

Otro tipo de sistema biodegradable a nivel del colon consiste en hidrogeles sintéticos que contienen un comonómero ácido con ligaciones azoaromáticas enzimáticamente degradables.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 19

Preformulación de medicamentos

Carlos Santiago Romero Magdalena y Fernando de Jesús Franco

FASES DEL DESARROLLO DE UN MEDICAMENTO

El desarrollo de un medicamento a partir de una nueva entidad química de síntesis, o de un extracto natural, o a partir de un producto biotecnológico, es un proceso complejo que implica la participación conjunta de diferentes disciplinas. El descubrimiento y desarrollo de un nuevo medicamento puede describirse como una sucesión de cuatro etapas que sintetizaremos a continuación. En cada etapa pueden realizarse actividades complementarias que se ejecutan en paralelo con el propósito de descubrir un nuevo medicamento y puede ser que cada compañía farmacéutica desarrolle estas actividades con diferentes particularidades, pero, en general, el proceso global es esencialmente el mismo en todos los casos.

Investigación y exploración

Los estudios de viabilidad se realizan para demostrar si el efecto que se produce interfiriendo un determinado mecanismo biológico puede tener algún tipo de efectividad terapéutica. Durante la etapa de investigación exploratoria se realizan ensayos de diferentes moléculas que producen la actividad biológica deseada. El objetivo es encontrar una entidad química o molecular que interfiera con la actividad biológica identificada y proporcione una indudable prueba para resolver el problema terapéutico que se pretenda resolver. Tradicionalmente esta labor era llevada a cabo por los químicos orgánicos, que sintetizaban una serie de compuestos cuya actividad biológica era probada uno por uno de forma lineal. Durante la pasada década ha existido un rápido desarrollo de la tecnología que permite producir una gran cantidad de moléculas y de comprobar su actividad biológica en bastante menos tiempo que el tradicionalmente empleado para este fin. Estas tecnologías comprenden la llamada «química combinatoria» y el «cribado de alto rendimiento» (HTS, *high-throughput screening*). El desarrollo de estas tecnologías ha supuesto aumentar la síntesis de nuevos compuestos desde aproximadamente 50 moléculas por investigador al año hasta decenas de miles, además de poder probar la actividad biológica de todas estas muy rápidamente.

La velocidad en el desarrollo de la tecnología asociada al HTS se ha incrementado en los últimos años con la aparición de técnicas de automatización asociadas a la miniaturización, permitiendo el uso de muestras del orden de microlitros o microgramos, y la posibilidad de analizar miles de muestras al día usando placas de microtitulación. De forma paralela se han desarrollado modernas técnicas de cribado (HTS) que permiten determinar factores relacionados con el metabolismo, la farmacocinética y la toxicidad, de tal modo que permiten acelerar el proceso de descubrimiento de nuevos fármacos.

En términos sencillos podemos considerar un compuesto biológicamente activo como un «esqueleto» que contiene grupos biofuncionales capaces de interaccionar con determinado objetivo (enzima, receptor, proteína, etc.) y producir una respuesta biológica. Cada compuesto es, en efecto, una combinación única de muchos

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

posibles grupos biofuncionales. Las técnicas combinatorias han reemplazado a las tradicionales síntesis químicas para generar múltiples combinaciones, susceptibles de ser evaluadas biológicamente.

El éxito de las estrategias de obtención de un nuevo fármaco está íntimamente relacionado con el conocimiento que se tenga del objetivo biológico considerado. Por ejemplo, si se conoce la estructura tridimensional de dicho objetivo (como puede ser un complejo enzima-inhibidor), las posibles moléculas activas pueden encontrarse y ser optimizadas mediante técnicas combinatorias y de HTS. Si no contamos con una información detallada de nuestro objetivo, sólo nos queda realizar un acercamiento mediante el uso de las técnicas de HTS realizadas sobre determinadas series de moléculas obtenidas de las llamadas «librerías combinatorias de compuestos».

Incluso utilizando la química combinatoria y el HTS, la búsqueda de compuestos es tremendamente laboriosa, dado el inmenso número de posibles moléculas (combinaciones de esqueletos y grupos biofuncionales activos). Para facilitar esta labor se introducen técnicas de diseño racional y de relación cuantitativa de estructura-actividad (QSAR) para que la búsqueda de un nuevo compuesto tenga unas dimensiones finitas y sea lo más eficaz posible. Se diseñan librerías «representativas» de compuestos en las que cada candidato es seleccionado para dar la información sobre un conjunto más amplio de compuestos, para reducir la cantidad de posibles moléculas a ser sintetizadas y probada su actividad.

Junto a la química combinatoria y el diseño racional de fármacos, la genómica está emergiendo rápidamente como nueva técnica de diseño de nuevos medicamentos. Importantes laboratorios están viendo el potencial de desarrollo que tiene la definición de grupos de pacientes basados en el análisis de sus genotipos para encontrar los genes que están implicados en el desarrollo de determinadas patologías.

Selección de la molécula candidata

Todas las estrategias de búsqueda tienen como finalidad generar compuestos químicos específicos con las características óptimas deseadas (p. ej., potencia, especificidad, duración, seguridad, toxicidad, biodisponibilidad, etc.). Una o más moléculas se seleccionan como candidatas para su desarrollo.

Durante la etapa de selección de candidatos, la búsqueda de estos se optimiza mediante la realización de estudios *in vitro* e *in vivo*. Las características farmacológicas que se buscan incluyen: una absorción aceptable y una acción, duración, selectividad y potencia adecuadas. Las características de seguridad incluyen los estudios de toxicidad general, carcinogénesis, teratogénesis y mutagénesis legalmente requeridos.

Es también importante seleccionar un compuesto con las características químicas y biofarmacéuticas (de formulación y administración del fármaco) preferibles para cada caso en concreto. Como ejemplo podemos observar en el cuadro 19.1 las propiedades buscadas para el desarrollo de una forma sólida para vía oral.

Es evidente que si tenemos dos compuestos con las mismas características farmacológicas y de seguridad, elegiremos aquellos que cuenten con las características químicas y de formulación

CUADRO 19.1 Características preferibles para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida para uso por vía oral

Factores en la síntesis

- Estructura poco compleja (preferible sin centros quirales)
- Pocas etapas sintéticas
- Altos rendimientos
- Disponibilidad comercial de los componentes y sus fabricantes
- Costes apropiados para la comercialización
- Sin problemas previsibles para su fabricación a gran escala

Factores de formulación

- Existencia de un polimorfo estable
- No higroscópico
- Cristalino
- Aceptable estabilidad en estado sólido
- Aceptable biodisponibilidad
- Sin color ni sabor excesivo (para asegurar la reproducibilidad de los lotes y no tener problemas en los ensayos clínicos ciegos)
- Compatible con los excipientes

preferidas. Evidentemente, a veces es necesario o importante desarrollar varios compuestos simultáneamente para así poder ser evaluados de forma simultánea para generar datos comparativos que puedan ayudar en el proceso de selección del mejor compuesto.

En general, todas las consideraciones farmacéuticas pueden ser realizadas *a priori* antes de que el fármaco candidato alcance la etapa de desarrollo. El objetivo principal es intentar conseguir una transición fluida entre la investigación y el desarrollo del compuesto.

Desarrollo exploratorio

El objetivo de esta etapa es evaluar la absorción y el metabolismo del fármaco candidato en los seres humanos sanos antes de estudiar su efecto sobre los pacientes que sufren la patología para la que está diseñado el fármaco. En ocasiones es necesario realizar diversos estudios en pequeña escala de los pacientes con el fin de poder tomar decisiones para el progreso del fármaco candidato en pleno desarrollo. Esta etapa se relaciona a menudo con la fase I de estudios clínicos o pruebas de concepto *(proof of concept)*.

Por lo general, se trabaja siempre con un número pequeño de voluntarios sanos que reciben el compuesto candidato como una formulación simple (p. ej., una solución acuosa o suspensión oral) para reducir al mínimo el trabajo de desarrollo de la formulación en esta etapa. Al tener que trabajar con seres humanos hay que recordar que en cada país imperan distintas leyes que deben cumplirse en cada paso.

Desarrollo integral

En esta última etapa se realizan los estudios de seguridad a largo plazo y los estudios clínicos en pacientes que sufren de la enfermedad (fase II y fase III). Los estudios de fase II comprenden los estudios de dosis que están dirigidos a una población de pacientes suficientemente importante (varios cientos) con la finalidad de poder evaluar la efectividad del fármaco y los efectos secundarios más comunes que se presentan. Durante esta fase II la formulación comercial debe ser desarrollada y optimizada para permitir una producción a escala comercial. Los ensayos de fase III permiten confirmar estadísticamente la eficacia y seguridad del compuesto. En esta fase a algunos pacientes se les suministra el medicamento, a otros un placebo y algunos pueden tomar un compuesto ya comercializado, para comparar el compuesto existente con el nuevo compuesto. Normalmente se realizan con estudios de doble ciego, en los que ni los médicos ni los pacientes del estudio saben que están recibiendo el compuesto de prueba, el placebo o el compuesto comercializado. Esto permite una mayor objetividad y que la evaluación estadística de los tratamientos que se investigan sea más segura.

La mayoría de autoridades reguladoras, incluidos Estados Unidos, Food and Drugs Administration (FDA), la Agencia de Control de Medicamentos (MCA) del Reino Unido y la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMEA), consideran que estas tres fases de ensayos clínicos aportan datos suficientes para demostrar que un nuevo producto puede ser certificado como seguro, eficaz y de calidad aceptable. Una vez que estos estudios clínicos se han completado, la empresa puede decidir si desea presentar una solicitud de autorización de comercialización a la autoridad reguladora de un producto de medicamentos. La aprobación es generalmente seguida por el lanzamiento del producto al mercado.

DEFINICIÓN Y OBJETIVOS DE LA PREFORMULACIÓN

Tal y como hemos comentado, uno de los papeles básicos de la industria farmacéutica es el desarrollo de medicamentos a partir de principios activos, para ello es necesario un profundo conocimiento de las características fisicoquímicas del principio activo, así como de los excipientes usados en las elaboraciones farmacéuticas. Estos conocimientos pueden obtenerse y evaluarse al realizar los estudios de preformulación. Así que podría definirse la preformulación como la caracterización fisicoquímica del principio activo sólido y de las propiedades del compuesto en disolución, si bien Akers, en 1976, definió las pruebas de preformulación como todos los estudios realizados a un nuevo compuesto con el fin de producir información útil para la posterior formulación de una forma estable y biofarmacéuticamente adecuada de dosificación del medicamento. Lo que redundará en la eficacia y seguridad de los medicamentos. Si bien hoy en día no sólo se habla de características fisicoquímicas, sino también de características biofarmacéuticas y farmacodinámicas, y el conjunto de estos estudios se conoce como «preformulación», dichos estudios

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

evidentemente requieren un estudio multidisciplinar del nuevo compuesto seleccionado.

Los estudios de preformulación deberían aportar la información necesaria para desarrollar medicamentos seguros, y para ello deberían cubrir los siguientes estudios:

- Características del principio activo.
- Características de la forma de dosificación.
- Ensayos de compatibilidad.
- Ensayos de estabilidad.
- Parámetros de formulación y directrices para la producción.
- Datos biofarmacéuticos y farmacocinéticos.
- Condiciones de conservación y acondicionamiento.
- Salud y prevención de accidentes.

En resumen, podríamos decir que el objetivo de la preformulación es aportar toda la información necesaria para facilitar el desarrollo de nuevos medicamentos y preparados farmacéuticos eficaces y seguros.

CONSIDERACIONES EN UN ESTUDIO DE PREFORMULACIÓN

La preformulación implica el estudio de las características fisicoquímicas, biofarmacéuticas y farmacodinámicas, de tal forma que un estudio de preformulación debe considerar esos diversos aspectos.

En el cuadro 19.2 se exponen las principales consideraciones a tener en cuenta al realizar un estudio de preformulación.

Consideraciones previas: farmacodinámicas

Previo al desarrollo de una formulación siempre se tienen que tener en cuenta los aspectos terapéuticos. Así, en el caso de procesos patológicos agudos, la formulación debe presentar un mecanismo de acción lo más rápido posible, mientras que para un tratamiento de un proceso patológico crónico hay que tener presente la duración del medicamento y la posibilidad de formulaciones de larga duración o incluso las nuevas forma de liberación controlada.

Para optimizar la eficacia de los medicamentos siempre hay que tener en cuenta a los pacientes a los que está dirigido el medicamento, por lo que siempre que sea posible se intentará desarrollar formulaciones de fácil administración, siempre y cuando produzca el efecto terapéutico deseado. Así, por ejemplo, en el caso del ser humano, la administración vía oral suele ser una de las principales elecciones, si bien, por ejemplo, para uso veterinario no es la mejor de las soluciones. También hay que tener otras consideraciones; por ejemplo, si nuestro medicamento va a estar dirigido a niños, hay que intentar conseguir que la administración oral tenga un sabor agradable, de lo contrario los niños se resistirán a la ingesta del compuesto. También hay que tener en cuenta el número de veces que hay que administrar el compuesto, siendo la situación ideal en el caso de la administración oral una o dos veces al día, de lo contrario nos podríamos encontrar con problemas de no cumplimiento de las pautas posológicas.

El conocimiento de los efectos tóxicos y posibles reacciones adversas de un principio activo

CUADRO 19.2 Aspectos a considerar en los estudios de preformulación

Consideraciones previas

- Propiedades farmacodinámicas:
  - Finalidad terapéutica
  - Efectos tóxicos
  - Reacciones adversas
  - Dosis
  - Características farmacocinéticas
  - Frecuencia de administración
- Características de los enfermos a los que se dirige:
  - Aceptación y comodidad del medicamento
  - Coste del medicamento

Consideraciones biofarmacéuticas

- Biodisponibilidad
- Características biofarmacéuticas de la formulación
- Vía de administración

Consideraciones fisicoquímicas

- Cristalinidad
- Polimorfismo
- Punto de fusión
- Solubilidad
- Fluidez
- Estabilidad
- Compatibilidad

son claves en el futuro desarrollo de un medicamento, así como la dosis de administración, que puede influir directamente en la posología.

En general, hay que tener muy en cuenta las características farmacocinéticas de los compuestos, ya que las peculiaridades de absorción y eliminación son claves en la selección del tipo de formulación, de tal manera que el estudio de estas características se vuelve vital en los estudios de preformulación.

Consideraciones biofarmacéuticas

La respuesta farmacológica está condicionada por la cantidad de fármaco y el tiempo presente en el lugar de acción, lo que depende de las características fisicoquímicas del compuesto, de las particularidades de la formulación y, cómo no, del organismo. Todo ello está relacionado e influye en las propiedades biofarmacéuticas del medicamento, de tal forma que el estudio de estas características debe realizarse durante la etapa de preformulación. Dentro de estas características, una de las más determinantes es la «biodisponibilidad».

La biodisponibilidad puede definirse como una medida de la cantidad y velocidad con que un principio activo llega a la sangre, de tal forma que hay dos parámetros claves en la biodisponibilidad: la cantidad de principio activo y el tiempo durante el que está presente dicho compuesto, lo que, como hemos visto anteriormente, condiciona la respuesta farmacológica, y, como la sangre se distribuye por todo el organismo, nos proporciona información de la biodisponibilidad en la zona de acción. En la figura 19.1 se muestra una gráfica típica de biodisponibilidad tras una administración oral. Sobre esta grafica podríamos añadir líneas que representaran los límites de toxicidad, los niveles terapéuticos, y así poder observar si existe riesgo de alcanzar niveles tóxicos y poder calcular el tiempo durante el cual el fármaco se encuentra dentro de los rangos terapéuticos y está resultando eficaz. Evidentemente esta gráfica típica variará en función del compuesto y de la vía de administración, pero resulta de inestimable ayuda para calcular la dosis, la vía de administración y, en general, la posología. Igualmente cada vía de administración tiene sus ventajas e inconvenientes, los cuales habrá que considerar y evaluar junto con las otras características que afectarán a la formulación final del fármaco.

Los estudios de biodisponibilidad son seguidos por un intervalo de tiempo apropiado después de la administración, a fin de obtener los parámetros de absorción de un fármaco, así como de eliminación. Básicamente hay dos aspectos diferentes de la función que se pueden evaluar: la tasa de disolución del fármaco y/o liberación y extensión de la droga que está disponible para su absorción.

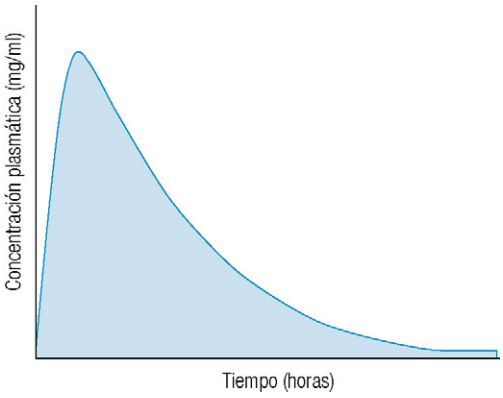


FIGURA 19.1 Curva de concentraciones plasmáticas de un compuesto activo tras una administración oral.

La disolución del fármaco o la velocidad de liberación determinarán directamente la tasa de absorción en los casos en que este sea el paso limitante en el proceso de absorción. La formulación también puede afectar al grado de absorción. Por ejemplo:

- Cuando en la disolución se utilizan potenciadores de compuestos de baja solubilidad.
- Cuando se utilizan potenciadores de la absorción de fármacos poco permeables.
- Cuando la liberación del fármaco es incompleta de la formulación.
- Cuando la formulación proporciona un medio de evitar la degradación en el tracto gastrointestinal.

La importancia y la necesidad de estudiar estos factores se incrementa si la sustancia presenta problemas de absorción, o si el objetivo es desarrollar una formulación avanzada, como un producto de liberación modificada o controlada, o si la forma de dosificación afecta a las propiedades biofarmacéuticas de cualquier otra manera.

Dentro de los factores limitantes de la absorción podemos encontrarnos que afecten a la disgregación de la forma farmacéutica, a la liberación del principio, a la disolución del principio en el medio fisiológico, o a la absorción a través de las membranas biológicas, afectando

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

todo ello de forma directa a la biodisponibilidad del compuesto.

Los estudios de biodisponibilidad se realizan durante el desarrollo de la preformulación por varias razones:

- Obtener y verificar la disolución deseable y propiedades de liberación.
- Estudiar la influencia de factores fisiológicos, como la alimentación.
- Establecer bioequivalencias entre el juicio clínico y las formulaciones comerciales después de los cambios de una formulación.
- Desarrollar y validar métodos *in vitro* de disolución.

Consideraciones fisicoquímicas

Las características fisicoquímicas más relevantes de un medicamento están reflejadas en el cuadro 19.2. Estas y otras características fisicoquímicas de importancia en el desarrollo de un medicamento, así como las técnicas para su estudio, serán desarrolladas en el siguiente capítulo («Caracterización fisicoquímica de un fármaco»). Si bien, y teniendo en cuenta que la forma de administración principal es la vía oral y que el cuerpo humano en su mayor parte está formado por agua, cabe destacar que una de las características más relevantes de un compuesto es su solubilidad, de la que va a depender en gran medida su eficacia farmacéutica.

CAPÍTULO 20

Caracterización fisicoquímica de un fármaco

Carlos Santiago Romero Magdalena y Rafael Lozano Fernández

PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Las propiedades organolépticas son el conjunto de descripciones de las características físicas que tiene la materia en general, según las pueden percibir nuestros sentidos. Las principales propiedades organolépticas son: color, olor, sabor, textura y consistencia.

Estas propiedades son importantes, pues pueden darnos valiosa información del estado del compuesto o incluso de sus posibles aplicaciones. Así, por ejemplo, un principio activo con un sabor agradable, dulce, puede ser fácilmente administrado por vía oral sin la necesidad de excipientes, mientras que un principio activo de sabor desagradable, amargo, necesitará algún excipiente que enmascare o disimule ese sabor si se va a administrar de forma oral. Por otro lado, cambios en la coloración del compuesto activo pueden indicar una degradación del compuesto (p. ej., una oxidación), al igual que la presencia de microorganismos o la inestabilidad química puede originar la presencia de olores característicos. En el cuadro 20.1 se presentan algunos términos empleados en la descripción de algunas propiedades organolépticas.

También sería importante considerar el estado físico del compuesto (sólido, líquido o gaseoso), pues ello puede determinar la forma de administración. También es importante el tamaño y la forma de la partícula, tal y como se ha comentado en capítulos anteriores, ya que pueden influir en la reactividad química, la fluidez, la capacidad de disolución o a la homogeneidad de la disolución. De ahí que el estudio granulométrico sea de gran interés en la preformulación.

CONCEPTO DE PUREZA

La pureza se puede definir como la ausencia de mezcla con otra sustancia, si bien en química se suele definir como la cantidad de sustancia que cuantitativamente se ha determinado que existe en una muestra dada de dicha sustancia. Es difícil obtener una sustancia completamente pura, pero conviene saber qué tanto lo es una sustancia. Por ejemplo, una muestra de Cu del 80% de pureza significa que tan sólo 80 de cada 100 g de dicha muestra contienen cobre puro, los otros 20 g son de impurezas. La pureza, que normalmente se mide en porcentaje en peso, se suele emplear para determinar los límites máximos permitidos de las impurezas habituales de los componentes. Ya que estos pueden presentar sales, compuestos orgánicos, metales pesados, etc.

La calidad de los activos y excipientes que componen las formas farmacéuticas es un aspecto prioritario en su producción. En consecuencia, los laboratorios de control de calidad deben disponer de herramientas analíticas adecuadas no sólo para la identificación y cuantificación de los componentes terapéuticos, sino también para las impurezas relacionadas o no en el orden de trazas. En la industria farmacéutica se debe trabajar con un porcentaje de impurezas inferior al 2% de forma general. Si bien, teniendo en cuenta que dichas impurezas pueden incidir

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CUADRO 20.1 Terminología para describir los caracteres organolépticos de los fármacos

Color

- Blanco
- Casi blanco
- Amarillo cremoso
- Marrón claro
- Brillante

Olor

- Fuerte
- Sulfuroso
- Afrutado
- Aromático
- Inodoro

Sabor

- Ácido
- Amargo
- Suave
- Intenso
- Dulce
- Insípido

sobre la estabilidad e incluso tener efectos sobre la salud, hay que cuantificar la presencia de estas impurezas y valorar los alteraciones que puedan producir, para tomar la medidas oportunas y establecer los límites máximos permitidos para cada impureza. Normalmente estos estudios de impurezas se realizan mediante cromatografía líquida de alta resolución.

Debido a que en la naturaleza aparecen compuestos químicos que sólo se diferencian por la disposición espacial de los grupos funcionales, merece especial atención el análisis enantiomérico de las drogas racémicas, pues es muy frecuente que uno de los dos isómeros sea inactivo o posea diferentes propiedades farmacológicas y tóxicas. De tal manera que se emplea el término de pureza enantiomérica, que mide la proporción de cada uno de los estereoisómeros presentes en la mezcla. Como ejemplos de compuestos isoméricos importantes en la naturaleza encontramos los azúcares, que son predominantemente de la serie D, y los aminoácidos, predominantemente isómeros L.

CRISTALINIDAD Y POLIMORFISMO

Se describen como materiales cristalinos aquellos materiales sólidos cuyos elementos constitutivos se repiten de manera ordenada y paralela, y cuya distribución en el espacio muestra ciertas relaciones de simetría. Así, la propiedad característica y definidora del medio cristalino es la periodicidad. Otras propiedades características son la homogeneidad y la anisotropía (propiedad según la cual determinadas propiedades físicas, tales como elasticidad, temperatura, conductividad, velocidad de propagación de la luz, etc., varían según la dirección en que son examinadas). Por lo tanto, una forma cristalina ordena sus moléculas siguiendo patrones tridimensionales determinados. Un ejemplo de compuesto cristalino puede ser el hielo. Los compuestos sólidos que carecen de estructura cristalina se llaman amorfos, las sustancias amorfas son normalmente inestables y tienden a transformarse en cristalinas en un período de tiempo más o menos prolongado. Según su cristalinidad, las mezclas se pueden clasificar en:

- *Holocristalino:* todos los componentes que constituyen el sólido son cristalinos.
- *Hemicristalino o hipocristalino:* el sólido está constituido por componentes cristalinos y amorfos.
- *Hialino:* todos los componentes del sólido son amorfos.

Se pueden originar cambios en la estructura cristalina por cambios en los disolventes, temperatura de enfriamiento, originándose redes solvatadas, apareciendo así los polimorfos. Estos son entidades químicamente idénticas, pero que presentan propiedades fisicoquímicas diferentes, tales como punto de fusión, solubilidad, densidad y compresibilidad, debido a que presentan estructuras cristalinas diferentes. Estas diferencias fisicoquímicas pueden afectar tanto a los procesos de elaboración de las formas farmacéuticas como a su estabilidad y a las propiedades biofarmacéuticas. Si una sustancia se presenta en dos o más formas cristalinas, a una misma temperatura, sólo una es estable y las demás son inestables o metaestables. Por convención, los polimorfos se enumeran con números romanos por orden de estabilidad a temperatura ambiente. La forma I suele presentar el punto de fusión más alto y la solubilidad más baja. Las formas amorfas, en general, son más solubles que las formas cristalinas. También hay

que tener en cuenta que si al trabajar en la elaboración de una forma farmacéutica se trabaja con una forma metaestable, con el tiempo y durante el período de almacenaje se va a ir produciendo la transición a la forma más estable, lo cual puede producir alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco y, por lo tanto, en su eficacia y seguridad.

Para el estudio de las formas polimórficas podemos recurrir a distintas técnicas: microscopía óptica, microscopía electrónica de barrido, espectroscopia infrarroja, difracción de rayos X y técnicas de análisis térmico. Estas últimas son las más empleadas en la industria farmacéutica y las que más utilidad de información proporcionan. Entre las técnicas de análisis térmico más empleadas hoy en día tenemos:

- *Calorimetría diferencial de barrido:* cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es exotérmico (descomposición, recristalización, etc.) o es endotérmico (fusión, pérdida de solvente, etc.).
- *Termogravimetría:* permite cuantificar las variaciones de masa al calentar una muestra, lo cual permite valorar procesos tales como la deshidratación o la descomposición, así como la estabilidad térmica.

SOLUBILIDAD

La solubilidad de un fármaco es un parámetro muy importante, puesto que condiciona la velocidad de disolución, la biodisponibilidad y, por consiguiente, la eficacia terapéutica de este. La solubilidad se corresponde con la máxima cantidad de soluto disuelto en una cantidad dada de solvente a una temperatura fija, y en dicho caso se establece que la solución está saturada. Para su determinación se utiliza normalmente el método de la solubilidad en equilibrio. En la tabla 20.1 se presenta la terminología para describir la solubilidad según la Real Farmacopea Española.

Cabe destacar que tanto si el posible fármaco se va a incluir en forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se va a llevar a cabo, bien después de la administración, inmediatamente antes de esta o en la fabricación. Además, los compuestos con una baja solubilidad suelen presentar una absorción escasa y errática, que afectará directamente a la biodisponibilidad y a la eficacia.

TABLA 20.1 Terminología utilizada en la Real Farmacopea Española para describir la solubilidad de una sustancia

Término	Volumen aproximado de disolvente (ml) por gramo de soluto
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	Entre 1 y 10
Soluble	Entre 10 y 30
Bastante soluble	Entre 30 y 100
Poco soluble	Entre 100 y 1.000
Muy poco soluble	Entre 1.000 y 10.000
Prácticamente insoluble	Más de 10.000

Factores que afectan a la solubilidad

Diversos factores afectan a la solubilidad. Algunos de ellos ya han sido comentados, tales como la cristalinidad o el polimorfismo, si bien otros factores afectan a la solubilidad, tales como el pH, la temperatura, el disolvente, etc.

PH

La mayoría de los compuestos presentan grupos ionizables y suelen presentarse como ácidos o bases débiles que se encuentran parcialmente ionizados, lo cual afecta a la solubilidad. Un parámetro importante para saber el grado de ionización es el pKa:

$$pH = pKa + log([A^-]/[AH])$$

Por encima del pKa para ácidos y por debajo para las bases, la solubilidad se puede incrementar en un factor de 10 por cada unidad de pH. Además, de forma general, sólo las formas no ionizadas son susceptibles de absorción a través de la membrana.

La solubilidad dependerá de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la siguiente expresión:

$$S = S_{AH} + C_{A^-}$$

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

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TEMPERATURA

La solubilidad de un compuesto puede incrementar la solubilidad de una sustancia, pero también puede disminuirla. Esto es debido a que el proceso de disolución puede ser un proceso endotérmico o exotérmico. En la mayoría de los casos la disolución es un proceso endotérmico y la solubilidad se incrementa con la temperatura, pero, sin embargo, en algunos casos es un proceso exotérmico y la solubilidad de los solutos disminuirá con el aumento de la temperatura.

La ecuación de Vant'Hoff permite calcular la solubilidad en función de la temperatura:

$$lnCs = \Delta H/Rl/T + cte$$

donde: ΔH es la entalpía de la disolución; R es la constante de los gases, y T es la temperatura absoluta.

EFECTO DEL IÓN COMÚN

Se conoce como efecto de ión común al desplazamiento de un equilibrio iónico cuando cambia la concentración de uno de los iones que están implicados en dicho equilibrio, debido a la presencia en la disolución de una sal que se encuentra disuelta en este. Algunas veces sucede que en una misma disolución hay presentes dos tipos de sustancias, que se encuentran disociadas en sus respectivos iones, procediendo uno de estos a su vez de la disociación de las dos sustancias. Al aumentar la concentración de uno de los iones, la concentración del otro debe disminuir para que el producto de la solubilidad permanezca constante, a una temperatura determinada.

Así, por ejemplo, los compuestos clorohidratados en el estómago tienen una solubilidad significativamente inferior a la que le corresponde según el pH, debido a la presencia del ión Cl^-, procedente del ácido clorhídrico presente en el estómago.

COEFICIENTE DE REPARTO

El coeficiente de reparto de una sustancia es el cociente o razón entre las concentraciones de esa sustancia en las dos fases de la mezcla formada por dos disolventes inmiscibles en equilibrio. Por lo tanto, ese coeficiente mide la solubilidad diferencial de una sustancia en esos dos disolventes. Se utiliza como una medida de la lipofilia, y se determina mediante la solubilidad de la sustancia activa en la fase oleosa (generalmente octanol) y en la fase acuosa (generalmente agua) (Kow).

Sirve para estimar la distribución de fármacos en el cuerpo, ya que determina la capacidad que tendrá el fármaco de atravesar las membranas biológicas. Los fármacos con elevados coeficientes de reparto octanol-agua son hidrófobos, y se distribuyen preferentemente en entornos hidrófobos, como las bicapas lipídicas de las células, mientras que los fármacos con coeficientes de reparto bajos son hidrófilos, y se encuentran preferentemente en los entornos hidrófilos, como el suero sanguíneo. Por ejemplo, una sustancia con coeficiente de reparto elevado tiene gran absorción dérmica.

Solubilización de fármacos

Si un compuesto presenta una solubilidad acuosa menor de 1 mg/ml a pH fisiológico, se observa un problema de solubilidad que puede afectar a la biodisponibilidad, y hay que realizar estudios de preformulación e intentar aumentar la solubilidad del fármaco.

Para favorecer la solubilización de los fármacos e incrementar su solubilidad, existen diferentes métodos. La elección de un método u otro dependerá de la naturaleza química del compuesto y de la forma de dosificación que se vaya a emplear.

COSOLVENTES

Una forma de mejorar la solubilidad de un fármaco es la utilización de cosolventes. Los cosolventes más comúnmente empleados son etanol, glicerol o glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dimetilacetamida. Estos compuestos mejoran la solubilidad al formar mezclas con el agua que presentan una constante dieléctrica adecuada para la solubilidad del fármaco.

TENSIOACTIVOS

Los tensioactivos, preferentemente de carácter no iónico, favorecen la solubilidad de un soluto en medios acuosos si se adicionan en concentraciones tales que al disolverse superen la concentración crítica micelar, así las micelas formadas pueden tener en su interior parte de las moléculas de soluto. Un ejemplo de estos tensioactivos es el polisorbato 80, que favorece la solubilidad de hormonas esteroideas.

FORMACIÓN DE COMPLEJOS

Un complejo se produce cuando se unen de forma reversible diversas moléculas de un soluto

con moléculas de un ligando o sustancia complejante. La complejación puede describirse según la siguiente expresión:

$$N[D]_s + m[L]_s = [D_n : L_m]_s$$

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

Los ligandos pueden ser iones metálicos o compuestos orgánicos, que formarán quelatos y complejos moleculares, respectivamente. Un ejemplo es el complejo formado entre benzocaína y cafeína.

FORMACIÓN DE SALES

Por último, pero no por ello menos importante, podemos incrementar la solubilidad de un compuesto mediante la formación de sales. De hecho, es uno de los métodos más empleados en la industria farmacéutica.

Los cationes más comúnmente utilizados para la formación de sales son: Na, K, Ca, Mg, Al y Li, mientras que los aniones más comúnmente empleados son clorhidrato, sulfato, mesilato, maleato, fosfato, tartrato, citrato y acetato. Los cationes favorecerán la solubilidad de fármacos de carácter ácido, mientras que los aniones favorecerán la solubilidad de fármacos de carácter básico.

ESTUDIOS DE COMPATIBILIDAD PRINCIPIO ACTIVO-EXCIPIENTES

El objetivo de los excipientes es facilitar la administración del fármaco y protegerlo de su degradación, promoviendo una adecuada liberación y biodisponibilidad. Entre los excipientes que se pueden usar de forma rutinaria podemos encontrarnos con: lactosa, sacarosa, sulfato de calcio, fosfato dicálcico, almidón y estearato de magnesio. En términos generales, los excipientes que suelen plantear mayores problemas de incompatibilidad son los conservantes, antioxidantes, agentes suspensores y colorantes.

Para elegir los excipientes más adecuados para la formulación de una forma farmacéutica de un determinado principio activo deben tenerse en cuenta sus compatibilidades fisicoquímicas. Normalmente los estudios de compatibilidad principio activo-excipiente se basan en mezclar el principio activo con los excipientes más comunes para la forma farmacéutica y estudiar la degradación de estas mezclas bajo condiciones aceleradas. Las mezclas se pueden analizar mediante diferentes técnicas, las más corrientes son cromatográficas (cromatografía líquida de alta resolución y/o cromatografía en capa fina) y la calorimetría diferencial de barrido. Se tiende a seleccionar el excipiente que no produce ninguna interacción, o bien aquel que aunque produzca alguna interacción no degrada ni afecta a las propiedades del principio activo. El objetivo de estos estudios es detectar, en un período de tiempo relativamente corto, las posibles interacciones físicas o químicas entre el principio activo y los excipientes que van a ser empleados en la preparación de la forma farmacéutica.

Las técnicas cromatográficas pueden ser aplicadas para estudiar interacciones entre sustancias en fases distintas, tales como mezclas binarias. Las ventajas del empleo de estas técnicas son variadas:

- La evidencia de degradación es inequívoca.
- Los picos correspondientes a productos de degradación pueden ser aislados para una posible identificación.
- La técnica puede ser cuantitativa.
- La posibilidad de obtener datos cinéticos.

La calorimetría diferencial de barrido o el análisis térmico diferencial sólo pueden ser aplicados para estudiar la interacción en estado sólido. Se realiza el análisis de los componentes solos y de mezclas principio activo-excipiente y se elaboran los siguientes termogramas:

- Principio activo y componentes individualmente.
- Mezclas de principio activo y excipientes inmediatamente después del mezclado.
- Principio activo y excipientes individualmente después de 3 semanas a 55 °C.
- Mezclas de principio activo y excipientes después de 3 semanas a 55 °C.
- Componentes y mezclas después de 3 semanas a 5 °C, sólo si difieren los termogramas de las mezclas antes y después de la conservación a 55 °C.

Se evalúan las diferencias en los termoanálisis obtenidos, se sospecha de una interacción si existe una diferencia significativa entre el termo-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

grama de la mezcla y los de los componentes por separado, tales como:

- Pérdida de algún pico.
- Presencia de un nuevo pico.
- Variación en la temperatura *onset* o en la máxima del pico.
- Cambios en la forma del pico.
- Cambios en la altura relativa del pico.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad se refieren tanto a la estabilidad física como a la estabilidad química y a la estabilidad microbiológica. Cuando se realizan estudios de estabilidad hay que estudiar la estabilidad del propio fármaco (estabilidad intrínseca del principio activo), las posibles interacciones con los excipientes que se van a incluir en la formulación (comentado en el apartado anterior) y, por último, con el material de acondicionamiento seleccionado. Los estudios de estabilidad que deben planificarse son los siguientes:

1. *Estudios de la temperatura (termolabilidad)*. Generalmente las temperaturas en que se llevan a cabo estos ensayos son entre 30 y 60 °C. Las muestras almacenadas a temperaturas altas deben ser controladas en cuanto a cambios físicos o químicos en intervalos frecuentes. Los posibles cambios deben compararse frente a un control apropiado, generalmente muestras mantenidas a 5 o −20 °C. En caso de apreciarse algún cambio sustancial, se examinan las muestras mantenidas a temperaturas más bajas. Si no se observan cambios después de 30 días a 60 °C, la preedición de estabilidad es muy buena.
2. *Estudios de estabilidad en condiciones de humedad elevada*. En presencia de humedad, muchos fármacos se hidrolizan, reaccionan con otros excipientes o se oxidan. Estas reacciones pueden acelerarse si se expone el fármaco sólido a diferentes condiciones de humedad relativa. Se pueden conseguir humedades relativas controladas utilizando desecador de laboratorio, que contiene soluciones saturadas de distintas sales. Los desecadores cerrados son colocados en una zona donde la temperatura sea constante.
3. *Estudios de estabilidad frente a la luz (fotolabilidad)*. Muchos productos pierden color o se oscurecen al ser expuestos a la luz. Normalmente la extensión de la degradación es pequeña y limitada a la superficie expuesta a la luz. Sin embargo, esto presenta un problema estético que debe ser solucionado utilizando un envase opaco o topacio o bien incorporando un colorante en el producto para enmascarar el cambio de color. La exposición del fármaco a la luz de intensidad entre 400 o 900 candelas de iluminación durante 2 o 4 semanas es adecuada para tener una idea sobre su fotosensibilidad. Las radiaciones ultravioletas, al poseer mayor energía, son más activas a la hora de iniciar reacciones químicas que pueden conllevar una alteración del principio activo y, por lo tanto, de su eficacia.
4. *Estudios de estabilidad frente a la oxidación*. La sensibilidad de cada nuevo fármaco frente al oxígeno atmosférico debe ser evaluada para establecer si el producto final debe ser envasado en condiciones de atmósfera inerte o si se incorporará algún antioxidante en la formulación. Generalmente se emplea aire con un 40% de oxígeno para llevar a cabo estos estudios.

CAPÍTULO 21

Caracterización granulométrica de sólidos

Manuel Córdoba Díaz

TRASCENDENCIA GALÉNICA DE LOS ESTUDIOS GRANULOMÉTRICOS

Cuando partimos de un material pulverulento, un granulado, etc., el tamaño de partícula y su forma condicionan múltiples propiedades de enorme interés en Tecnología Farmacéutica. En efecto, no sólo determinará las propiedades reológicas o la capacidad de compactación del producto. El tamaño y la forma de las partículas condiciona incluso la biodisponibilidad de un principio activo, de acuerdo con la ecuación de Noyes y Whitney, según la cual, la cantidad de principio activo disuelto con respecto al tiempo, esto es, la velocidad de disolución (dC/dt), se relaciona directamente con la superficie de la partícula S según la expresión siguiente:

$$\frac{dC}{dt} = K \times S \times (C_S - Ct)$$

donde: K es la constante de velocidad de disolución, y el término $(C_s - C_t)$ expresa la diferencia entre la concentración a saturación y la concentración de fármaco disuelto a un tiempo determinado.

El tamaño de partícula condiciona la superficie de estas, lo que conlleva una influencia sobre la velocidad de disolución y sobre otros parámetros, como la estabilidad frente a agentes externos.

Otro motivo que justifica la importancia del tamaño de partícula de un material es la enorme influencia que tiene sobre la eficacia terapéutica en determinadas vías de administración. Por ejemplo, cuando queremos formular un medicamento de administración broncopulmonar, debemos tener en cuenta que sólo aquellas partículas que posean un tamaño comprendido entre 2 y 5 μm serán capaces de alcanzar de manera eficaz los alvéolos pulmonares y conseguir una absorción sistémica.

Cuando se aborda un estudio granulométrico, con frecuencia resulta interesante analizar no sólo el tamaño medio de las partículas caso de estudio, sino la distribución granulométrica de la muestra. Esto nos dará idea de la capacidad de mezclado o segregación de los componentes de una muestra, o si existe una gran disparidad de tamaños y densidades.

Por último, es interesante estudiar la forma de las partículas, lo que condicionará sobre todo las propiedades reológicas del material.

ESTUDIO DEL TAMAÑO Y FORMA DE LAS PARTÍCULAS

Imaginemos que queremos medir el tamaño de una pelota. Bastaría con medir su diámetro y ese valor nos valdría perfectamente para saber «cómo de grande» es ese objeto. Este sencillo razonamiento es aplicable a objetos esféricos, pero la cuestión se complica si, por ejemplo, queremos conocer el tamaño de una caja de

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

cerillas que mide 20 × 10 × 5 mm (fig. 21.1). Si la medimos y decimos que mide 20 mm no estaremos proporcionando un dato correcto, ya que sólo nos centraremos en una de sus dimensiones. Podemos comprender con este ejemplo la dificultad que entraña describir el tamaño de un objeto tridimensional con un único número. Es fácil comprender que el problema se complica mucho más si tratamos con partículas de forma irregular y con muestras en las que cada una presenta un tamaño y una forma distinta.

Según lo expuesto hasta este punto, parecería que tratar de medir el tamaño de partículas tridimensionales con un solo número supondría un error, ya que trataríamos de simplificar demasiado el problema. No obstante, en Tecnología Farmacéutica resulta muy útil poder disponer de un solo número que nos indique las dimensiones medias de nuestro material; por ejemplo, para comparar muestras de diferentes lotes de una cierta materia prima, o para estudiar cómo se va modificando el tamaño de partícula a lo largo de procesos como la pulverización, tamización, etc.

Teniendo en cuenta que la esfera es la única forma geométrica cuyo tamaño puede ser medido con un solo número, utilizaremos dicha forma geométrica como referencia y nos centraremos en alguna propiedad de nuestras partículas que podamos medir. Por ejemplo, tal y como vimos anteriormente, no podemos medir el tamaño de la caja de cerillas o de la partícula irregular con un solo número, pero si disponemos de una técnica para obtener su peso, podemos convertir el peso de la partícula (M) en el peso de una esfera, teniendo en cuenta que el peso se relaciona directamente con el radio de la misma según la expresión siguiente:

$$M = \frac{4}{3}\pi \times r^3 \times \varphi$$

donde: φ es la densidad real del material.

Así, podemos trabajar con el diámetro (2·r) de la esfera que posee el mismo peso que nuestra partícula. Lo que hemos hecho, por lo tanto, es medir una propiedad de nuestro material y asumir que podemos referirlo a una esfera, cuyo diámetro usamos como parámetro orientativo de tamaño medio de la partícula. Surge así el concepto de «esfera equivalente», como aquella esfera que posee una propiedad determinada igual que la partícula a estudiar. Su diámetro se conoce como «diámetro equivalente». Podemos trabajar con diferentes diámetros equivalentes en función de la propiedad escogida para seleccionar la esfera (fig. 21.2). Las propiedades más frecuentemente usadas son el volumen, el peso, la superficie, el área proyectada y la velocidad de sedimentación. En la tabla 21.1 se muestra la definición de los diámetros equivalentes más usados.

Los métodos de análisis granulométrico se basan en la medida de alguna característica de nuestras partículas, y en el cálculo del diámetro equivalente como valor indicativo de su tamaño. El problema que conlleva esta simplificación es que no todos los diámetros determinan por igual todas las propiedades. Así, por ejemplo, la superficie de una partícula puede ser estimada de una forma bastante precisa mediante el diámetro equivalente de superficie, pero no con el diámetro de volumen, motivo por el cual con algunas técnicas se recurre a la utilización de unos coeficientes correctores llamados «coeficientes de forma o volumen» que nos relacionan unos diámetros equivalentes con otros.

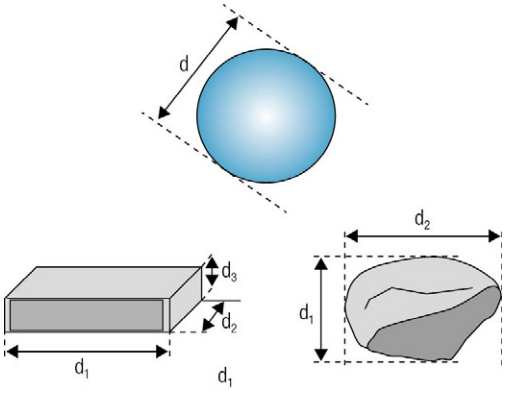


FIGURA 21.1 Posibles medidas para describir el tamaño de una esfera (un único diámetro), una caja de cerillas (tres posibles dimensiones) y una partícula irregular en la que pueden tomar múltiples medidas. En la figura se muestran sólo las dos medidas extremas.

FASES DE UN ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Una vez establecidas las bases en las que se fundamenta un análisis granulométrico, conviene tener claro cuáles son las pautas a seguir para diseñar correctamente un estudio de este tipo.

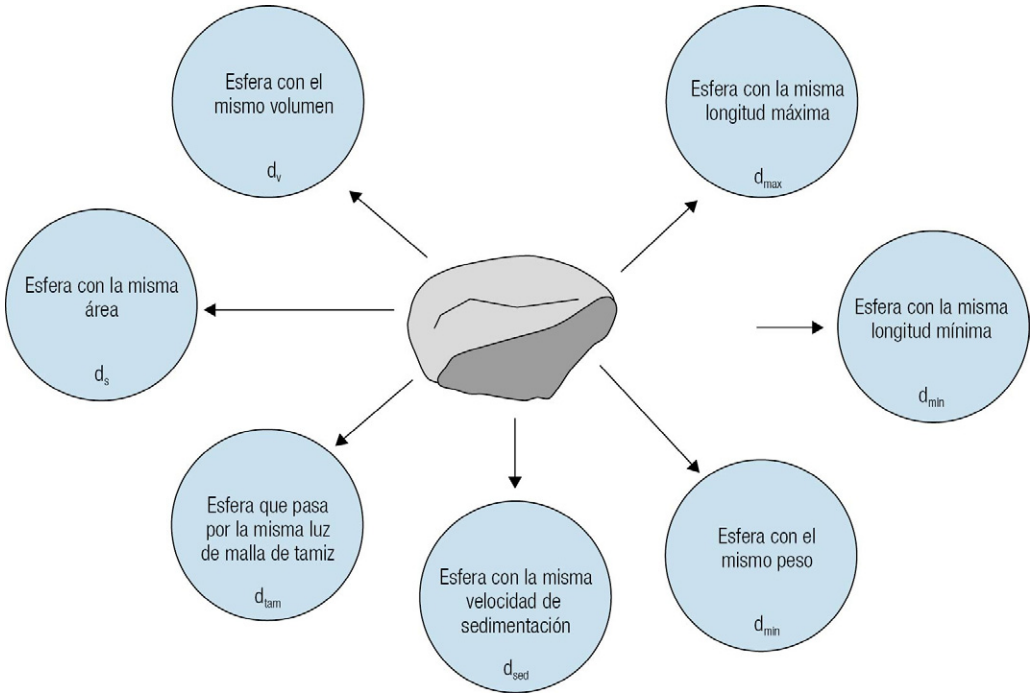


FIGURA 21.2 Esquema de algunas de las esferas equivalentes que podrían usarse para el análisis granulométrico de una partícula irregular.

Las fases a seguir para completar estos análisis con éxito son las siguientes:

1. *Búsqueda de información inicial.* En función de los requerimientos y finalidad del material caso de estudio, estableceremos unas especificaciones de trabajo y recabaremos toda la información posible sobre la naturaleza de este. Por ejemplo, es importante conocer la solubilidad de la sustancia que conforma las partículas, si se trata de un producto puro o, por ejemplo, un granulado con diferentes componentes, el grado de cristalinidad, e incluso la toxicidad del material para saber qué tipo de precauciones deben ser tomadas a la hora de manipularlo.

TABLA 21.1 Definiciones de los diámetros equivalentes más usados en análisis granulométrico

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

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

2. *Selección de la técnica y del equipo.* En los próximos apartados se describirán las principales técnicas que se usan en análisis granulométrico en farmacia. Como veremos, la resolución de cada técnica es diferente, por lo que el intervalo de tamaños de partícula de nuestra muestra es uno de los primeros condicionantes a tener en cuenta para seleccionar una técnica. También hay que considerar otros factores, como los condicionantes económicos, la duración del análisis, etc.
3. *Procedimiento de muestreo.* En un análisis granulométrico, uno de los inconvenientes iniciales consiste en obtener una muestra estadísticamente significativa de partículas. Para ello existen diferentes procedimientos, como dividir la muestra en montones iguales cada vez más pequeños o, para grandes cantidades, utilizar procedimientos de muestreo que aseguren dichas condiciones, así como utilizar sistemas oscilatorios.
4. *Preparación de la muestra.* En función de la técnica elegida, puede ser necesaria la suspensión de las partículas en un medio gaseoso o líquido en el que sea insoluble. Partículas de muy pequeño tamaño y con tendencia a cargarse electrostáticamente pueden formar aglomerados multiparticulares que sean confundidos con una sola partícula, lo que introduciría un error en el ensayo. La utilización de tensioactivos puede solventar este problema.
5. *Realización del análisis.* Se deberá tener la precaución de realizar las réplicas necesarias en función de la variabilidad propia de la técnica y el equipo escogidos, para tener un resultado fiable.
6. *Tratamiento de datos.* Según la finalidad del ensayo, realizaremos un tratamiento adecuado de los datos experimentales obtenidos para calcular, por ejemplo, un diámetro medio de partícula, la distribución granulométrica completa o la superficie específica (Se). Con algunas técnicas es posible incluso realizar un análisis de forma para estudiar qué grado de esfericidad poseen nuestras partículas, si son más o menos transparentes, etc.

ANÁLISIS DE DATOS EN GRANULOMETRÍA

Como hemos comentado anteriormente, en un análisis granulométrico no se estudia el diámetro de todas las partículas que conforman un material, sino de una muestra estadísticamente representativa. A partir de dicha muestra trataremos de obtener un diámetro estadístico. Otra posibilidad sería realizar un estudio completo en cuanto a distribución granulométrica. En ocasiones, la única finalidad del ensayo es la determinación de la Se, esto es, la superficie referida a la unidad de peso.

Cálculo de diámetros estadísticos en función del número de partículas

Con el fin de obtener un valor representativo de nuestra muestra, se recurre a múltiples diámetros estadísticos, en función de la técnica usada. Para ello se usan las «ecuaciones de Perrot y Skiney», que nos sirven para calcular diferentes posibles diámetros a partir del número de partículas contadas *(N)* y el diámetro de estas *(d)*. Por ejemplo, tenemos el diámetro área (d_a), el diámetro volumen (d_v), el diámetro superficie (d_s), el diámetro peso (d_W), o el diámetro volumen/superficie $(d_{v/s})$, que se calculan a partir de las expresiones que se muestran en la tabla 21.2. Estas expresiones pueden usarse directamente cuando tratamos con técnicas como la microscopía, en la que obtenemos una distribución de número de partículas y diámetro. Cuando se trabaja con otras técnicas, como las de sedimentación o tamización, por ejemplo, es necesario realizar una serie de aproximaciones y abstracciones matemáticas que comentaremos más adelante,

TABLA 21.2 Expresiones de Perrot y Skiney para calcular algunos de los diámetros estadísticos más representativos

Diámetro estadístico	Fórmula
Diámetro área	$d_a = \frac{\sum Nd}{\sum N}$
Diámetro volumen	$d_V = \sqrt[3]{\frac{\sum Nd^3}{\sum N}}$
Diámetro superficie	$d_S = \sqrt{\frac{\sum Nd^2}{\sum N}}$
Diámetro peso	$d_w = \frac{\sum Nd^4}{\sum Nd^3}$
Diámetro volumen/superficie	$d_{V/S} = \frac{\sum Nd^3}{\sum Nd^2}$

con el fin de estimar el número de partículas de cada fracción. El cálculo de la Se a partir de la distribución de tamaños y número de partículas obtenidas es sencillo si consideramos que la Se es igual a la superficie total dividida por el peso total y asumiendo que las partículas son esferas, es decir:

$$Se = \frac{S_{total}}{P_{total}} = \frac{S_{1partícula} \times N}{V_{1partícula} \times \varphi \times N} = \frac{4\pi r^2 \times N}{4/3\pi r^3 \times \varphi \times N} = \frac{3}{r \times \varphi} \equiv \frac{6}{d \times \varphi}$$

donde: N es el número de partículas contabilizadas en cada fracción y φ es la densidad real del material a analizar, medida con un picnómetro.

Como podemos observar, calculando un diámetro medio con las ecuaciones expuestas en la tabla 21.2, podemos directamente calcular la Se.

Cálculo de la superficie específica a partir de distribuciones en función de los pesos

A partir de técnicas como la tamización o la sedimentación trabajamos con fracciones en función de pesos, en lugar de obtener número de partículas. Para resolver este problema, podemos asumir, al igual que en el caso anterior, que todas las partículas son esféricas, con lo que podemos escribir la expresión siguiente:

$$Se = \frac{S_{total}}{P_{total}} = \frac{\sum S_F}{\sum P_F}$$

En la que asumimos que la superficie total es la suma de las superficies de cada fracción, y el peso total es la suma de los pesos individuales de cada fracción, dato que ya tenemos. La superficie de cada fracción puede calcularse de la siguiente forma:

$$S_F = S_{1partícula} \times N = 4\pi r^2 \times N = \pi d^2 \times N$$

Como no conocemos la cantidad de partículas de cada fracción *(N)*, podemos usar el peso de cada fracción *(P_F)*, que es igual al volumen de una partícula esférica multiplicado por su densidad y por N, de donde podemos despejar N y dejarla en función del peso de la fracción de la siguiente forma:

$$P_F = \frac{4}{3}\pi r^3 \times \varphi \times N = \frac{4}{3}\pi\left(\frac{d}{2}\right)^3 \times \varphi \times N = \frac{\pi d^3 \times \varphi \times N}{6} \Rightarrow N = \frac{6 \times P_F}{\pi d^3 \times \varphi}$$

Trasladando esta N calculada a la expresión anterior, ya podemos determinar la superficie de cada fracción, conociendo su peso, su diámetro y su densidad:

$$S_F = \pi d^2 \times N = \pi d^2 \times \frac{6 \times P_F}{\pi d^3 \times \varphi} = \frac{6 \times P_F}{d \times \varphi}$$

Por lo tanto, a partir de una distribución de fracciones de diferente tamaño (d) y conociendo simplemente su peso, podemos calcular directamente la Se de la manera siguiente:

$$Se = \frac{S_{total}}{P_{total}} = \frac{\sum S_F}{\sum P_F} = \frac{\frac{6}{\varphi}\sum \frac{P_F}{d}}{\sum P_F}$$

Estudios de distribución granulométrica

El cálculo de un diámetro medio puede tener un valor predictivo muy limitado cuando tenemos poblaciones de tamaños de partícula muy dispar. Por ello conviene estudiar la distribución granulométrica con histogramas en los que, uniendo el punto medio del intervalo de clases, nos proporciona la distribución de frecuencias, tal y como se muestra en la figura 21.3A. Es frecuente eliminar de las gráficas de distribución granulométrica los rectángulos de los intervalos de clase para simplificar y dejar sólo la línea de distribución de frecuencias. En la figura 21.3B se representa una distribución granulométrica normal o «gaussiana». En esta observamos que el valor de diámetro medio (media aritmética de los diámetros encontrados) coincide con la mediana (diámetro que divide la población en dos mitades exactas) y con la moda (valor de diámetro más frecuente o, lo que es lo mismo, punto más alto de la curva de distribución de frecuencias). Comparemos esta gráfica con la que se muestra en la figura 21.3C, en la que se representa la distribución granulométrica de una población de tamaños muy dispares. En este ejemplo concreto encontramos dos valores máximos; hablamos de una distribución bimodal al poseer dos modas. Pero, además, en este

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

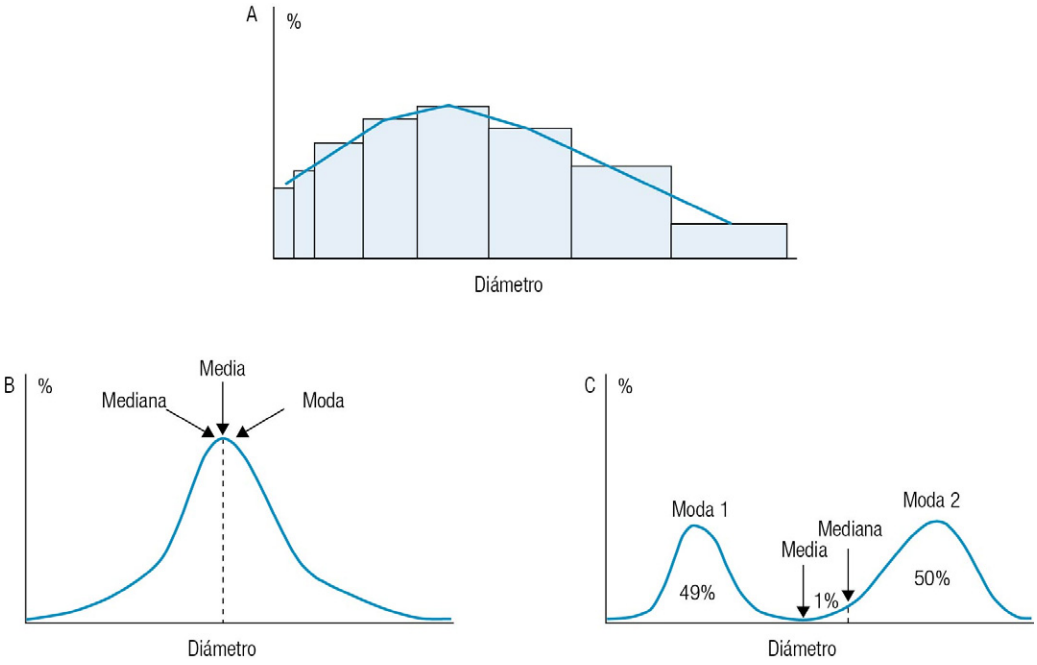


FIGURA 21.3 A-C Ejemplo de elaboración de un histograma y trazado de la distribución de frecuencias (A), distribución monomodal (B) y distribución bimodal (C).

ejemplo vemos que el valor de diámetro medio no coincide ni con la mediana ni con ninguna de las dos modas y, lo que es más importante, no existen partículas que posean un diámetro igual al diámetro medio. En este ejemplo se ilustra el hecho de que la mediana, la media y la moda no tienen por qué coincidir. Esto va a depender de la simetría de la distribución. Como podemos deducir, resulta interesante realizar un análisis granulométrico completo, obteniendo la distribución de tamaños de partícula para saber en qué medida el diámetro medio representa a la población estudiada.

Análisis de forma

Es interesante poder determinar, no sólo el tamaño de nuestras partículas o la Se, sino también poder conocer lo mejor posible qué forma presentan. Asumiendo que la forma ideal sería una esfera, con la que tendríamos una fluidez excelente, determinadas técnicas nos permiten realizar un análisis de la forma de las partículas y estudiar qué grado de esfericidad poseen. En la figura 21.4 observamos algunos ejemplos de las diferentes formas que podemos encontrar con mayor frecuencia. No es difícil imaginar que partículas aciculares o las dendríticas son particularmente problemáticas debido a su difícil manejo. Sus infinitas posibilidades de entrecruzamiento limitan considerablemente la capacidad de flujo del material. Para saber en qué medida nuestras partículas se desvían de la forma circular, se pueden calcular algunos parámetros que resultan de ayuda, sobre todo desde un punto de vista comparativo. En la figura 21.5 se ilustran algunas medidas que pueden tomarse a través de la observación de una partícula en el microscopio. A través de estas calculamos algunos factores, como los expuestos en las siguientes expresiones:

$$Elongación = \frac{L}{A} \quad Planicidad = \frac{A}{E}$$

$$Circularidad = \frac{4 \times \pi \times A_p}{P_p}$$

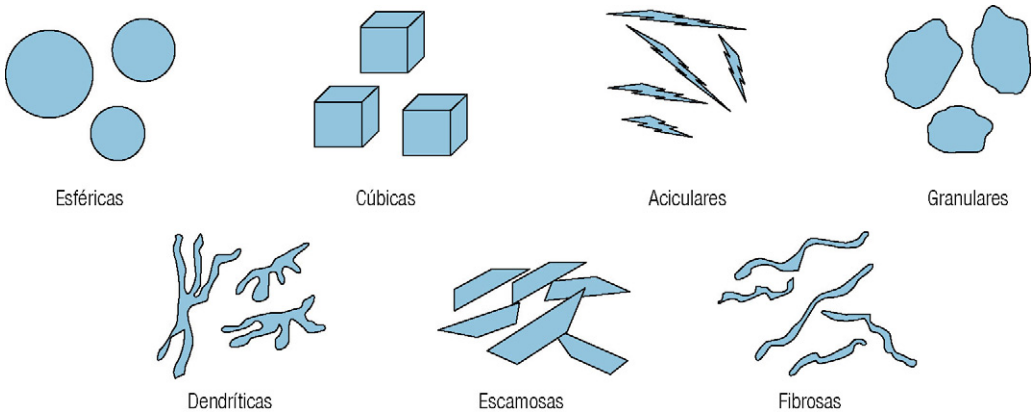


FIGURA 21.4 Algunas de las formas más frecuentes que podemos encontrar en partículas en materiales de uso farmacéutico.

Estos factores tienden a adoptar el valor de 1 cuando se trata de partículas esféricas o cuasiesféricas.

TÉCNICAS DE ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO

Dada la enorme importancia que tiene la Se de un material sólido pulverulento, dicho parámetro determina la clasificación general de los métodos de análisis granulométrico. En este sentido, hablamos de «métodos directos» para referirnos a aquellos que nos proporcionan directamente el valor de la Se, como los métodos oficiales de adsorción o de permeabilidad de gases. Por otro lado, distinguimos los «métodos indirectos», entre los que englobamos a aquellos que no nos proporcionan directamente la Se, sino que necesitamos realizar una serie de cálculos y determinaciones adicionales. Entre ellos tenemos la tamización, la sedimentación o la microscopía. En los siguientes apartados se describen brevemente los métodos de análisis granulométrico más usados en farmacia.

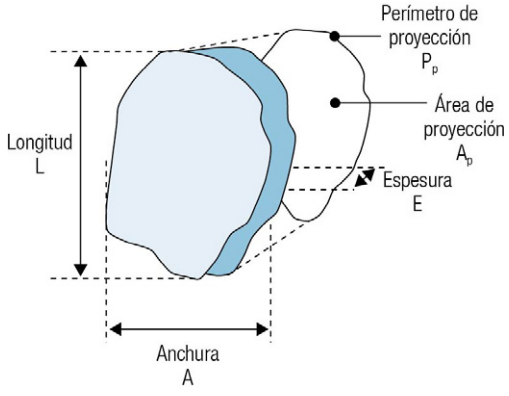


FIGURA 21.5 Posibles medidas a realizar sobre una partícula tridimensional.

Tamización

La disposición de tamices analíticos en cascada con el fin de obtener diferentes fracciones en peso de nuestro material constituye una de las técnicas más antiguas, pero aún hoy más usadas, gracias a su sencillez y su capacidad para analizar partículas de gran tamaño (los tamices analíticos descritos por la Farmacopea Europea llegan a luces de malla de hasta 11,2 mm). Además, es un método relativamente económico en comparación con otras técnicas. No obstante, presenta algunas limitaciones que deben ser conocidas por el analista:

- Imposibilidad de usar este método para emulsiones o aerosoles.
- Resolución mínima de 400 Mesh (medida americana) equivalente a 38 µm. De ahí que esta sea la luz de malla del tamiz más pequeño descrito por la serie analítica de Farmacopea Europea. Partículas más pequeñas proporcionan reproducibilidades deficientes por esta técnica.
- Posibilidad de error ante partículas cohesivas que dan lugar a aglomerados que son retenidos como si se tratara de partículas mucho mayores. Para paliar esta limitación podemos realizar una tamización en húmedo; para ello

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

suspendemos las partículas en un medio en el que estas sean insolubles y hacemos pasar la suspensión por la cascada de tamices.
- Necesidad de estandarizar los tiempos y condiciones de tamización. De otro modo, muchas partículas a tiempos largos o velocidades de vibración elevadas tienden a orientarse hasta que pasan por una malla por la que, en otras condiciones, no pasarían.

Existen diversas series de tamices analíticos descritas por diferentes farmacopeas. En Europa es vigente la *serie descrita por la Farmacopea Europea* que adaptó la *norma ISO 3310*, según la cual se describen 18 tamices con luces de malla que oscilan entre los 11.200 y los 38 μm. El número de tamiz nos da directamente la luz de malla expresada en μm. Tomando como referencia el tamiz de número 1.000, se utiliza el número $\sqrt{2}$ como factor de multiplicación o división para obtener la luz de malla del siguiente tamiz de la serie. Con anterioridad a la armonización llevada a cabo por la Farmacopea Europea, una de las series de tamices más usados era la descrita por las normas DIN alemanas. Esta serie describe 12 tamices con luces de malla comprendidas entre 2.000 y 40 μm. Partiendo del tamiz de 1.000 μm, el factor multiplicador o divisor para obtener la luz de malla de los sucesivos tamices de la serie es raíz décima de 10. La ventaja de estos tamices es que aquí el número de tamiz nos permite calcular directamente no sólo la luz de malla, sino también el diámetro de hilo. En la serie descrita por Farmacopea Europea es necesario referirnos a unas tablas para conocer dicho valor. Otra serie muy usada es la descrita en la Farmacopea de Estados Unidos (USP), que adopta las directrices de normalización americanas promulgadas por la ASTM (American Standard for Testing Materials). Esta serie comprende 20 tamices con luces de malla que oscilan entre aproximadamente 9.500 μm (3/8 de pulgada) y 38 μm. El factor multiplicador o divisor a partir de la luz de 1.000 μm es de raíz cuarta de 2.

Sea cual sea la serie de tamices analíticos escogida, la manera más frecuente de trabajar consiste en montar una cascada de tamices colocando en la parte superior los de mayor luz de malla y debajo los de menor abertura, con el fin de que las partículas más grandes queden retenidas en los tamices superiores y no deformen las delicadas mallas de los más finos. Lo normal es montar esta cascada de tamices en un equipo vibrador, añadir una cierta cantidad de muestra sobre el tamiz superior y dejar vibrar el equipo un tiempo determinado. Transcurrido el tiempo, lo normal es pesar cada fracción obtenida y confeccionar gráficos de barras (histogramas) tanto acumulativos como distributivos, tal y como se ilustra en la figura 21.6. El tratamiento de los datos de peso asumiendo que son partículas esféricas y conociendo la densidad del material nos permitirá, además, calcular la Se usando las fórmulas descritas en apartados anteriores.

Métodos geométricos por microscopía

La microscopía nos permite ver directamente las partículas de nuestra muestra, lo cual constituye una importante ventaja con respecto a las técnicas vistas anteriormente. Podemos estudiar sus diferentes formas y realizar un análisis directo de la disparidad de tamaños, siendo capaces incluso de distinguir hasta qué punto pueden llegar a formarse aglomerados. Además, la microscopía óptica es una técnica bastante barata en comparación con otras (no así la microscopía electrónica). A pesar de todas estas ventajas, el gran peligro que corremos al realizar un análisis granulométrico por microscopía es que llegamos a analizar una cantidad muy pequeña de partículas. Por ejemplo, 1 g de partículas de 10 μm y densidad 2,5 g/cm^3 contiene aproximadamente 760×10^6 partículas; sólo unas pocas serán analizadas con un microscopio. La Farmacopea Europea describe un *ensayo límite de tamaño de partícula por microscopía (Ph. Eur. 2.9.13)* y en este se especifica que debe analizarse una muestra de partículas en suspensión, cubriendo un área tal que, al menos, se examinen 10 μg de polvo.

Además, en este tipo de técnicas volvemos a encontrarnos con el problema de qué dimensión escoger para medir las partículas irregulares, con la dificultad añadida de las posibles reordenaciones y giros que puede sufrir una partícula en suspensión. En la figura 21.7 se ilustra este hecho. Además, en esta se muestran algunos de los métodos de medida más usados en microscopía. El *diámetro de Feret*, definido como la distancia entre dos líneas paralelas, tangentes al perfil de la partícula, y el *diámetro de Martin*, definido como la longitud de la línea perpendicular a la escala del ocular que, uniendo dos puntos extremos de la partícula, divida su área en dos

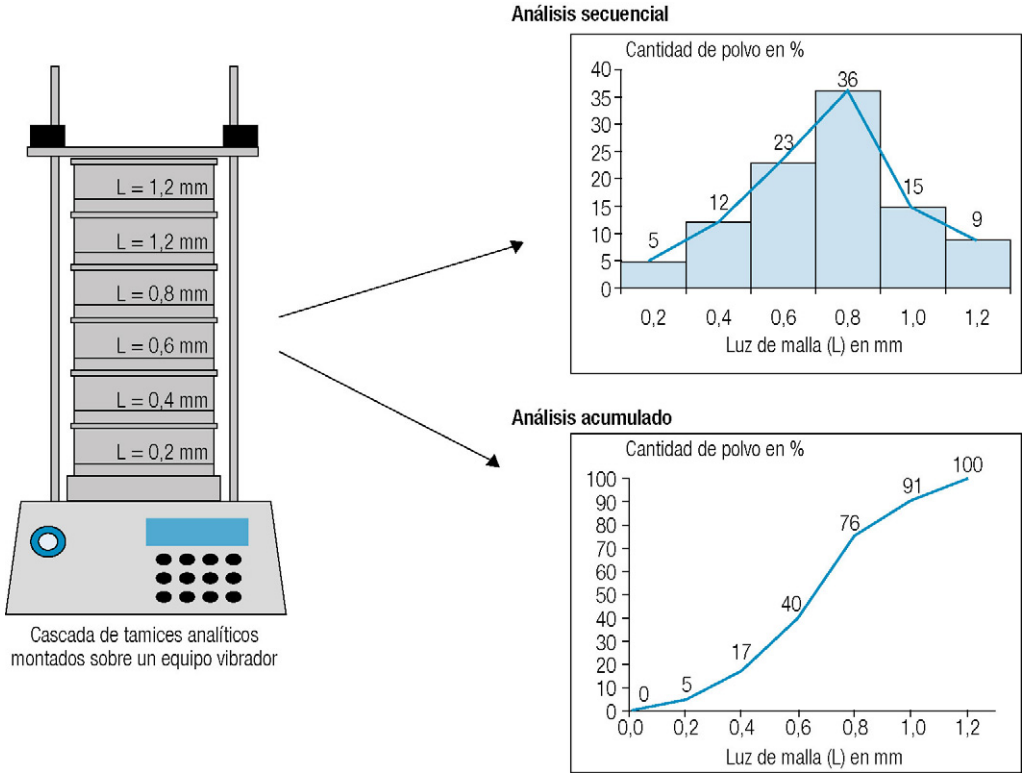


FIGURA 21.6 Ejemplo de disposición de tamices en cascada y posibles tratamientos gráficos de los resultados obtenidos.

partes iguales, presentan el problema de que pueden variar en función de la posición que adopte la partícula en nuestro campo de visión. Otro tipo de medida que se puede realizar resuelve en parte este problema. Se trata de los «círculos equivalentes» (también conocidos como gratículos de Fairs), que consiste en ver el círculo de la escala del ocular que mejor se ajusta al tamaño de la partícula. Estos círculos poseen unas dimensiones conocidas.

Ya hemos comentado que una de las dificultades de los métodos de análisis granulométrico por microscopía radica en la necesidad de medir una gran cantidad de partículas para conseguir resultados estadísticamente significativos. Esto conlleva que estos análisis sean largos y tediosos. Este problema se ha visto paliado en parte con los modernos equipos de microscopía dotados de videocámaras que envían la señal, a través de un interfaz, a un ordenador dotado de un programa capaz de realizar no sólo un análisis de tamaño, sino también de forma de las partículas, como el que se esquematiza en la figura 21.8.

Difractometría

Conocida por diferentes denominaciones en inglés, como «*light scattering*» o «*laser diffraction*», el nombre correcto de esta técnica es «difractometría de luz láser de ángulo corto» o, según sus iniciales en inglés, LALLS *(low angle laser light scattering)*. En la figura 21.9 se muestra un esquema sencillo de las partes de que consta un equipo de estas características. Como podemos observar, partimos de una fuente de luz láser de He-Ne que emite un haz de luz a una longitud de onda definida (que generalmente oscila en torno a los 650 nm). Este haz de luz atraviesa una cubeta en la que se encuentran las partículas a analizar en suspensión. Cuando el haz de luz láser choca contra una partícula, se desvía de su trayectoria (se difracta), tanto más cuanto mayor sea el volumen de la partícula. La luz láser difractada es recogida por una lente y enviada a una placa de detectores concéntricos (generalmente puntos de silicona fotosensible). Con esto el equipo es capaz de medir el ángulo de difracción. La base de esta técnica de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

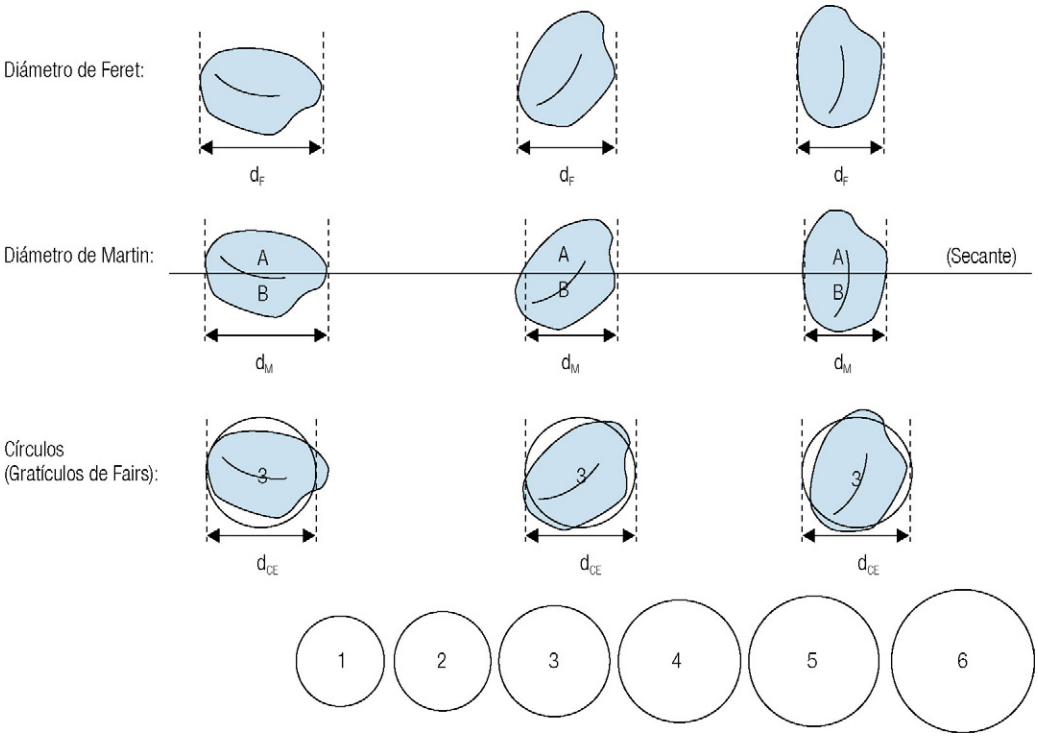


FIGURA 21.7 Efecto de la reordenación de una partícula irregular sobre las posibles medidas realizadas por diferentes métodos por microscopía.

medida queda recogida en la teoría de Mie, según la cual la luz difractada por una partícula individual es función del patrón de difracción producido por partículas esféricas en función de su tamaño. La intensidad de la luz difractada es función de:

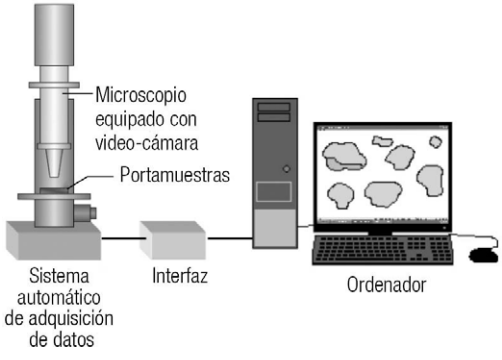


FIGURA 21.8 Equipo automático de granulometría por microscopía óptica.

- El ángulo de difracción (θ).
- La longitud de onda (λ) (seleccionada por el equipo).
- El tamaño de la partícula (d).
- Las propiedades ópticas del sistema, especialmente el índice de refracción relativo de la partícula con el medio de la suspensión (parámetro conocido, calculado previamente).

Hoy en día, la difractometría láser es uno de los métodos de elección en análisis granulométricos, sobre todo cuando trabajamos con partículas de pequeño tamaño, ya que el intervalo de medida de esta técnica oscila entre 0,1 y 2.000 μm. Además, existe una variante de esta técnica, conocida como *espectroscopía de correlación fotónica*, en la que es posible medir partículas entre 1 nm y 1 μm, mediante la incorporación de un tubo fotomultiplicador para ampliar la intensidad de la luz difractada. Tal es la difusión de esta técnica, debido a sus muchas ventajas, que las principales

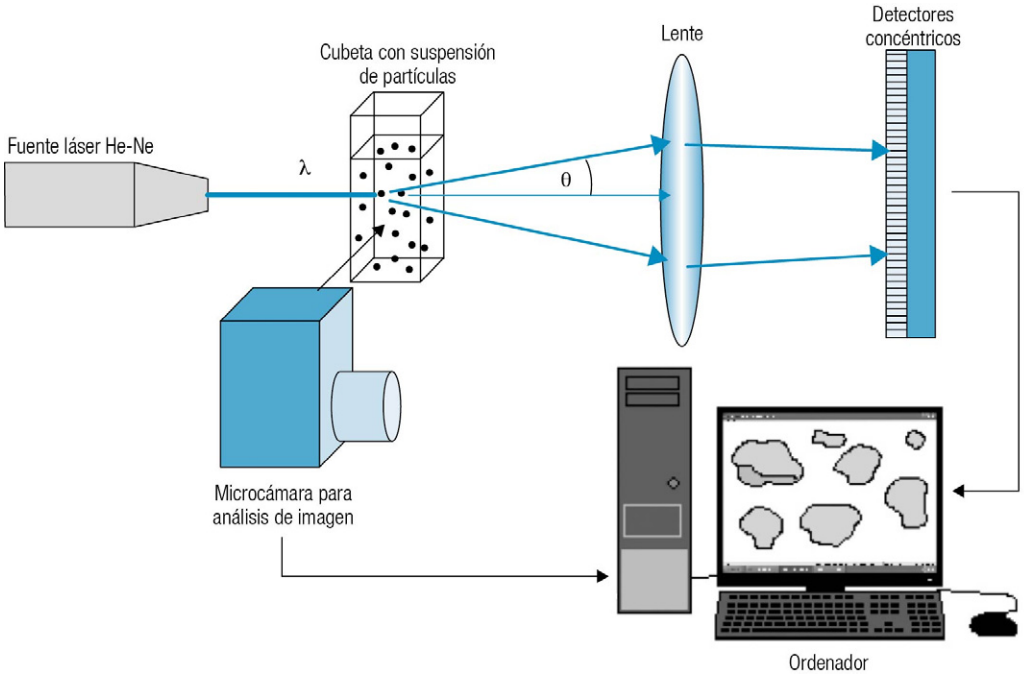


FIGURA 21.9 Esquema de un equipo de análisis granulométrico por difracción láser con un canal de análisis de imagen incorporado a 90°.

farmacopeas han descrito el análisis granulométrico mediante difracción láser (véase método 2.9.31 de *Ph. Eur.*).

Esta técnica presenta algunos inconvenientes, como son su elevado coste (en muchas ocasiones, para un simple análisis rutinario de control de tamaño de partícula de una muestra, no compensa económicamente la adquisición de un equipo de estas características). Además, para partículas de gran tamaño (como granulados, etc.) suele recurrirse a otras técnicas más adecuadas (como tamización o microscopía).

En algunos equipos disponibles hoy en día es posible incorporar una microcámara que realiza un gran número de fotografías de las partículas en suspensión. El tratamiento de estas imágenes con un programa informático adecuado nos proporciona gran cantidad de información sobre la forma, opacidad, etc., de nuestras partículas. En la figura 21.9 podemos observar que estos canales de análisis de forma suelen ir montados a 90° con respecto al haz láser de medida de tamaño, con el fin de no interferir con la difracción.

Métodos eléctricos

Conocido como «contador Coulter», es una técnica desarrollada en la década de 1950, inicialmente diseñada para medir el tamaño de células sanguíneas, dispersas en una disolución de un electrólito. El fundamento del equipo es muy simple (en la figura 21.10 se ilustran las partes de que consta). Básicamente tenemos nuestra muestra de partículas suspendida en un medio con un electrólito que permita la conducción de la corriente eléctrica, gracias a dos electrodos que se sumergen en dicho medio. Uno de los electrodos se encuentra instalado dentro de un tubo con un microorificio en la parte inferior de área *(A)* y espesor *(ε)* conocidos. La resistencia al paso de corriente se relaciona con el área del orificio según la siguiente expresión:

$$R = \frac{\rho \times \varepsilon}{A}$$

donde: ρ representa la resistividad del electrólito.

De este modo, cuando una partícula atraviesa el orificio, disminuye el área efectiva y aumenta la resistencia (R). Un oscilógrafo es capaz de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

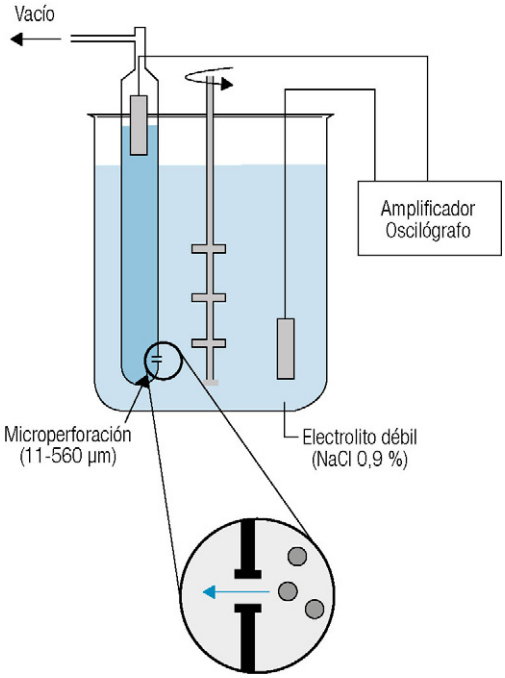


FIGURA 21.10 Esquema de un contador Coulter.

registrar el paso de una partícula por el orificio, como un pico de resistencia, que será tanto mayor cuanto mayor sea el tamaño de la partícula.

Este método, aparentemente sencillo, presenta una serie de inconvenientes importantes que hacen que su uso en Tecnología Farmacéutica se encuentre muy limitado:

- Es necesario dispersar la muestra en una solución electrolítica. Muchos compuestos utilizados en farmacia no son completamente insolubles en estos medios y no es posible sustituir el medio electrolítico por un disolvente orgánico, ya que la conductividad eléctrica es muy baja.
- Es necesario realizar una calibración con patrones de referencia de tamaño, de elevado coste.
- Para poblaciones de partículas muy heterogéneas en tamaño, es fácil que las partículas más grandes puedan obstruir el orificio, bloqueando las medidas posteriores.
- Partículas porosas dan lugar a significativos errores por esta técnica, debido a su distorsión de la superficie. Además, es frecuente que dos o más partículas formen agregados que el equipo interpreta como una sola partícula de gran tamaño.

Determinación de la superficie específica por adsorción de gases

El método que se describe en este apartado, al igual que sucede con el descrito en el apartado siguiente sobre permeabilidad de gases, no es un método que podríamos definir como propiamente granulométrico, puesto que no nos informa sobre el tamaño, distribución o forma de las partículas que conforman nuestro material. En realidad se trata de dos métodos incluidos en la Farmacopea Europea para la determinación de la superficie específica.

La determinación de la Se por adsorción de gases (método de *Ph. Eur. 2.9.26*) se basa en la propiedad de los sólidos pulverulentos de adsorber moléculas de un gas en su superficie, mediante fuerzas de Van der Waals. Si somos capaces de aumentar la presión progresivamente hasta formar una capa monomolecular de gas sobre la partícula y podemos medir la cantidad de gas adsorbido, podremos estimar la superficie de esta. En esto se basan las llamadas «isotermas de BET», acrónimo que hace honor a los tres investigadores que desarrollaron esta técnica: Brunauer, Emmett y Teller. En la figura 21.11 se ilustra la forma que presenta este tipo de gráficas. Utilizando como gas nitrógeno, kriptón o helio

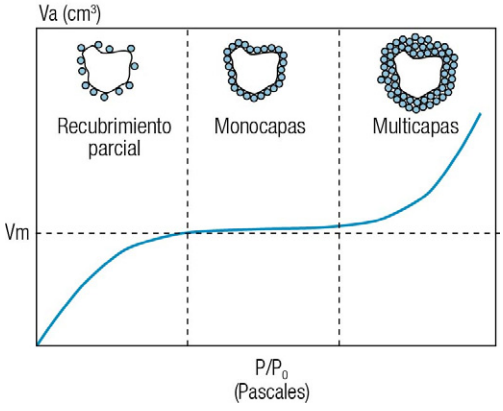


FIGURA 21.11 Gráfica isoterma de BET en la que se distingue claramente la zona de recubrimiento de la partícula por el gas en forma de monocapa hasta un punto a partir del cual, aumentando la presión del gas, vuelve a aumentar el volumen de gas adsorbido, señal de que se está haciendo en forma de multicapas.

(que no se adsorbe) como diluyente, estudiamos el volumen de gas adsorbido en función de la presión en una cámara hermética. Como podemos observar, la primera fase, conforme vamos aumentando la presión, se corresponde con un recubrimiento parcial progresivo de la superficie de las partículas, hasta alcanzar una zona donde el volumen adsorbido permanece constante, lo que indica que ya se ha conseguido formar una monocapa de moléculas de gas recubriendo las partículas. Ese volumen, conocido como *volumen de monocapa (Vm)*, nos servirá para calcular la Se de nuestro material a partir de la ecuación de la isoterma de BET:

$$\frac{1}{Va\left(\frac{P_0}{P}-1\right)} = \frac{C-1}{Vm\times C}\times\frac{P}{P_0}+\frac{1}{Vm\times C}$$

donde: *C* es una constante adimensional (constante de BET); *Va* es el volumen (cm^3) de gas adsorbido (a 273,15 °K de temperatura y 1,013 10^5 Pa de presión); *Vm* es el volumen (cm^3) de gas adsorbido al originar una monocapa; *P* se corresponde con la presión parcial del gas a la temperatura del ensayo, y P_0 con la presión de vapor a saturación.

Mediante diferentes métodos descritos en la farmacopea (linearización de la ecuación, determinación de un punto único o por el método gráfico), podemos calcular *Vm*. Conociendo este volumen, podemos obtener la superficie específica *(Se)* utilizando la fórmula siguiente:

$$Se = \frac{a\times N}{m\times 22.400}\times Vm$$

donde: *N* es el número de Avogadro ($6{,}023\times10^{23}$ moléculas/mol); *a* se corresponde con el área de una molécula de gas (m^2) (0,162 nm^2 para el nitrógeno y 0,195 nm^2 para el kriptón); *m* es la masa de muestra pulverulenta (g) dispuesta en la celda de análisis, y el término *22.400* indica el volumen (cm^3) ocupado por un mol de cualquier gas (cm^3) en condiciones normales de temperatura y presión.

Se trata de un método costoso, pero que nos proporciona de manera directa y fiable la Se. Por ello, es una técnica especialmente indicada en aquellos casos en los que necesitamos el valor de dicho parámetro como control de calidad de un principio activo u otro producto que tenga el requerimiento oficial de su determinación, sin necesidad de realizar una estimación del tamaño de partícula. Otra ventaja es que por este método la forma de las partículas o su porosidad no produce distorsión sobre el resultado final.

Determinación de la superficie específica por permeabilidad de gases

Como en el caso anterior, se trata de un método descrito por la Farmacopea Europea (método 2.9.14), no con el objetivo de realizar un análisis granulométrico, sino para determinar exclusivamente la superficie específica de polvos secos cuya finura sea inferior a la menor de las luces de malla descritas en los tamices analíticos.

El equipo, conocido como «permeabilímetro», está basado en el diseño original de Griffing, y consta de una celda de permeabilidad con una conexión inferior que encaja exactamente con un manómetro. Como podemos observar en la figura 21.12, la celda de permeabilidad está formada por un receptáculo cilíndrico en cuyo interior se dispone una cantidad exactamente pesada de polvo sobre una placa perforada y un disco de papel de filtro. Sobre la muestra de polvo se coloca un pistón para comprimirla, que posee un

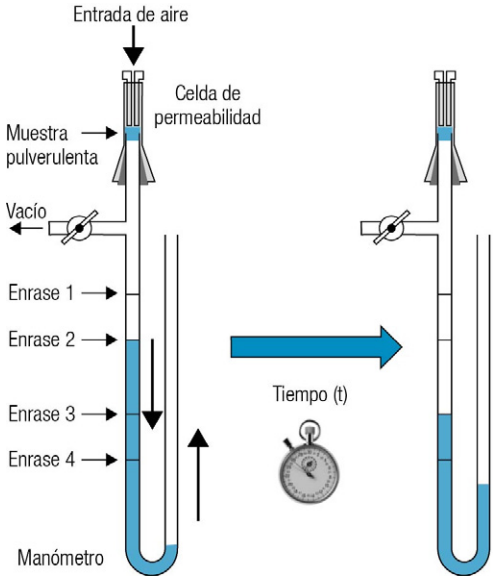


FIGURA 21.12 Permeabilímetro para calcular la superficie específica en función del tiempo transcurrido en la bajada del líquido marcador por el tubo (manómetro).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

orificio central por el que puede pasar el aire. El manómetro consta de un tubo de vidrio en forma de U en el que una de las ramas tiene en su terminación superior una junta esmerilada que permite la conexión estanca de la celda de permeabilidad. En esta misma rama tenemos una tubuladura lateral perpendicular con una válvula tipo grifo a través de la cual se conecta un sistema para ejercer vacío. En esta misma rama, además, el tubo de vidrio lleva grabados cuatro enrases a distancias definidas por la farmacopea. La otra rama del tubo en U se encuentra abierta en su extremo superior para posibilitar la salida del aire.

En este ensayo medimos la velocidad con la que el aire es capaz de atravesar un lecho de nuestras partículas, y la relacionamos con la Se. Para realizar el análisis, colocamos la celda de permeabilidad ajustada sobre el manómetro, cuyas ramas se fijan en posición vertical. En el tubo en U se dispone una cierta cantidad de ftalato de dibutilo teñido con un colorante lipófilo. A continuación, tapamos la salida superior del pistón de la celda de permeabilidad y realizamos vacío por la rama lateral hasta que el disolvente sube por la rama izquierda hasta el primer enrase y cerramos la válvula lateral para comprobar la estanqueidad del sistema. Seguidamente, se retira el obturador superior y el aire comienza a entrar en el sistema atravesando el lecho de partículas. Al romperse el vacío, el disolvente coloreado del tubo en U que había subido hasta el primer enrase empieza a bajar. Debemos medir el tiempo que tarda el disolvente coloreado en bajar desde el enrase 2 hasta el enrase 3. Con ese tiempo (t medido en segundos) podemos calcular la superficie específica (Se) en m^2/g según la siguiente expresión:

$$Se(m^2/g) = \frac{K \times \sqrt{\varepsilon^3} \times \sqrt{t}}{\rho \times (1-\varepsilon) \times \sqrt{\eta}}$$

donde: K es una constante del aparato, obtenida previa calibración con Hg y un polvo de granulometría conocida; ε es la porosidad del lecho de polvo comprimido; η es la viscosidad del aire en mPas a la temperatura de ensayo, valor conocido y tabulado en la propia farmacopea, y ρ la densidad del polvo en g/cm^3.

CAPÍTULO 22

Reología de materias primas de uso farmacéutico

M. Concepción Civera Tejuca y Manuel Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN A LA REOLOGÍA

La reología estudia las propiedades de los fluidos y de la deformación de la materia, tras la acción de fuerzas externas. Este término proviene del griego ρειν, que significa fluir. Podríamos definir el fluido como cualquier sustancia a la que la aplicación de una tensión tangencial le produce una velocidad de deformación que depende de la tensión aplicada y de las características intrínsecas del fluido.

Existen dos extremos en el comportamiento reológico: *a)* comportamiento elástico, la capacidad de una formulación para recuperar su forma original cuando la fuerza externa desaparece, y *b)* comportamiento viscoso, cuando la acción de la fuerza cesa, el estado de deformación permanece.

REOLOGÍA DE PRODUCTOS LÍQUIDOS Y SEMISÓLIDOS

Fluidos newtonianos y no newtonianos: concepto de viscosidad

Cuando un fluido se somete a una determinada fuerza este se mueve venciendo la resistencia debida al rozamiento de unas moléculas con otras. La viscosidad representa la resistencia de las capas de un líquido a fluir. Para entender el concepto de un modo simple imaginemos el fluido dividido en infinitos planos paralelos que pueden desplazarse unos sobre otros (como sucedería en una baraja de cartas). Si aplicamos una fuerza tangencial sobre la capa superior cada una de las capas se moverá a una velocidad gradualmente inferior, permaneciendo las capas inferiores inmóviles. Existe un gradiente de velocidad que será la velocidad de la capa superior dividido por la altura del cubo en metros, como se puede observar en la figura 22.1.

Newton definió que la fuerza externa, tensión de cizalla (τ), es proporcional al gradiente de velocidad. Esta relación se puede escribir como:

$$\tau = \eta \times \frac{\delta u}{\delta z} = \eta D \quad \text{Ley de Newton}$$

donde: τ es la tensión de cizalla, es decir, la fuerza por unidad de área; $\delta u/\delta z$ es la velocidad de cizalla, que se expresa como gradiente de velocidad D (s^{-1}), y η es la *viscosidad*.

Esta ecuación sólo se puede emplear cuando la fuerza aplicada es pequeña, y los fluidos que la cumplen se denominan *newtonianos*. La inversa de la viscosidad es la *fluidez:*

$$\Phi = \frac{1}{\eta} \quad \text{Fluidez}$$

UNIDADES DE LA VISCOSIDAD

En el sistema internacional es el pascal por segundo (Pa × s), aunque en general se usa el milipascal por segundo (mPa × s), que equivale a un centipoise (cP), que es la centésima parte del poise (dina × s × cm^{-2}), unidad del sistema cegesimal (CGS):

$$1Pa \times s = 1\frac{N \times s}{m^2} = 10P(poise) = 10^3 cP$$

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

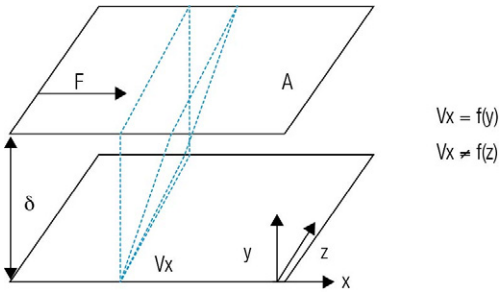


FIGURA 22.1 Representación de la viscosidad de un fluido en función de la diferente velocidad de desplazamiento de las capas del fluido.

FORMAS DE EXPRESAR LA VISCOSIDAD

Existen diferentes modos de expresar la viscosidad con diferentes denominaciones:

1. *Viscosidad dinámica o absoluta*, denominada η. En la representación del esfuerzo cortante frente a velocidad de deformación es la pendiente en cada punto de dicha curva. Para fluidos no newtonianos el cociente entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación se denomina «viscosidad aparente».
2. *Viscosidad cinemática (η_c):* es la relación entre la viscosidad dinámica (η) y la densidad del fluido (ρ). Se expresa en m^2/s, en el sistema CGS es el stoke (10^{-4} m^2/s), o, el más utilizado, el centistoke (cS).

$$\eta_c = \frac{\eta}{\rho}$$

3. *Viscosidad relativa (η_r):* es el conciente de la viscosidad de la disolución y la viscosidad del disolvente.
4. *Viscosidad específica (η_{sp})*: es la relativa menos 1. Puede usarse para determinar el volumen de una molécula en disolución:

$$\eta_{sp} = 2,5C\frac{NV}{M}$$

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. El valor de 2,5 es válido sólo para moléculas esféricas.

5. *Viscosidad reducida (η_{red}):* definida como la viscosidad específica entre la concentración del soluto, se utiliza en química de polímeros, y se la llama número de viscosidad (Aulton, 2007). Si se representa gráficamente en función de la concentración dentro de un intervalo de concentraciones del polímero, la ordenada en el origen es la viscosidad intrínseca.
6. *Viscosidad intrínseca ([η]):* es el límite de la viscosidad reducida para disoluciones muy diluidas. Este valor se suele utilizar para determinar la masa molecular aproximada de polímeros mediante la ecuación de Mark-Houwink:

$$[\eta] = KM^a$$

donde: K y a son constantes independientes de la masa molecular, dependen del polímero (de la forma de la macromolécula), del solvente, de la temperatura y, en el caso de polielectrólitos, de la naturaleza y concentración del electrólito de bajo peso molecular. Así se obtienen las masas moleculares de los dextranos, utilizados como expansores del plasma.

Las moléculas esféricas tienen un valor 0 de a, la unidad indica filamentos alargados, y moléculas alargadas al azar tendrán un valor de 0,5.

Las viscosidades relativas, en las que se ha eliminado el efecto del disolvente, deberían depender exclusivamente de las propiedades físicas de las partículas. Así, Einstein dedujo que para partículas esféricas la viscosidad específica debería ser 5/2 de la fracción volumen de la disolución que ocupan las esferas (ϕ), que es el volumen de la fase dispersa dividido entre el volumen total de la dispersión (Sanz Pedrero, 1992).

$$\eta_{sp} = \frac{5}{2}\phi$$

Esta ecuación se modificó para tener en cuenta las formas de otras macromoléculas ($\nu\phi$), donde ν es el coeficiente que Simha determinó experimentalmente.

Como la fracción de volumen (ϕ) es directamente proporcional a la concentración podemos escribir la expresión en función de la concentración:

$$\frac{\eta_{sp}}{c} = k = \eta_{red}$$

Para disoluciones coloidales de elevada masa molecular y a concentraciones moderadas la

TABLA 22.1 Diferentes formas de expresar la viscosidad: ecuaciones y unidades

	Ecuación	Unidades
Viscosidad absoluta	$\eta = \frac{\tau}{D}$	SI: Pa × s CGS: cp
Viscosidad cinemática	$\eta_c = \frac{\eta}{\rho}$	SI: $m^2 \times s^{-1}$ Stoke: 1 $cm^2 \cdot \times s^{-1}$
Viscosidad relativa	$\eta_{rel} = \frac{\eta}{\eta_0}$	Adimensional
Viscosidad específica	$\eta_{sp} = \eta_{rel} - 1 = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0}$ $\eta_{sp} = \upsilon\Phi$	Adimensional
Viscosidad reducida	$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} = \frac{\eta - \eta_0}{\eta_0 c}$ $\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} = k_1 + k_2 c + k_3 c^2$	Concentración^{-1}
Viscosidad intrínseca	$[\eta] = \lim_{c \to 0} \eta_{red}$ $[\eta] = KM^a$	Concentración^{-1}

ecuación se puede expresar como una serie de potencia:

$$\eta_{red} = \frac{\eta_{sp}}{c} = k_1 + k_2 c + k_3 c^2$$

donde: k_2 es la constante de Huggins.

Su valor se obtiene a partir de la pendiente de la gráfica de la η_{red} frente a la concentración. Valores positivos indican una interacción débil con el disolvente, la pendiente disminuye al aumentar la interacción. El valor de esta constante se utiliza para valorar las interacciones del fármaco con los polímeros.

En la tabla 22.1 se resumen las diferentes formas de expresar la viscosidad y sus respectivas unidades.

FACTORES QUE AFECTAN A LA VISCOSIDAD

La viscosidad puede modificarse principalmente por tres factores: el gradiente de velocidad de deformación, la temperatura y la presión:

1. *Variación de la viscosidad con la velocidad de deformación.* Dicha variación permite clasificar los diferentes tipos de fluidos que se pueden encontrar desde el punto de vista reológico.
2. *Influencia de la temperatura en la viscosidad.* En general, la viscosidad disminuye al aumentar la temperatura, según la ecuación de Arrhenius:

$$\eta = Ae^{\frac{E\upsilon}{RT}}$$

donde: A es una constante que depende del peso molecular y del volumen molar del líquido, y $E\upsilon$ es la energía requerida para que el fluido empiece a fluir.

Al aumentar la temperatura, las fuerzas viscosas son superadas por la energía cinética, dando lugar a una disminución de la viscosidad.

3. *Variación de la viscosidad con la presión.* La viscosidad en líquidos aumenta exponencialmente con la presión. El único caso en que disminuye la viscosidad es el agua a temperaturas inferiores a 30 °C.

Comportamientos reológicos

Las propiedades reológicas se definen en función de la fuerza aplicada y su efecto resultante en el sistema: deformación o flujo. Como ya se ha mencionado, un sistema será newtoniano cuando su viscosidad sea independiente de la fuerza externa. Así, en la representación gráfica de la viscosidad con respecto a la tensión de cizalla se obtiene una línea recta que pasa por el origen, indicando que a medida que aumenta la fuerza aumenta la velocidad de deformación (fig. 22.2). Estas gráficas que representan las propiedades de los fluidos se denominan «reogramas». Ejemplos de líquidos que se comportan como fluidos newtonianos son: el agua,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

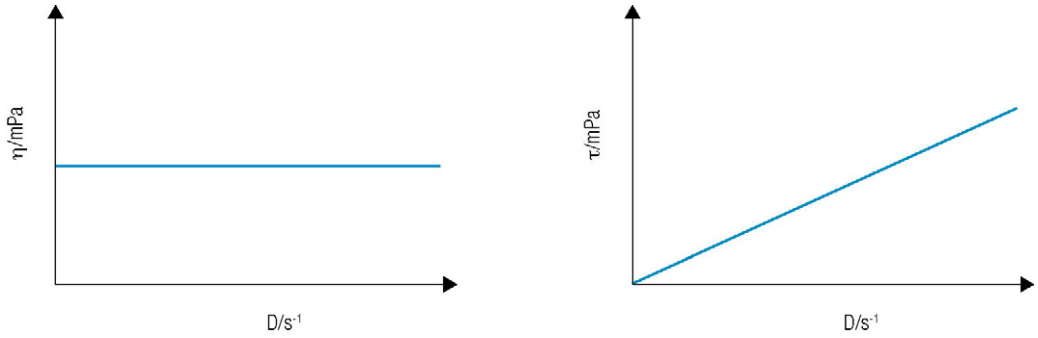


FIGURA 22.2 A y B Fluido newtoniano. Representación de la variación de: A) esfuerzo cortante (τ) frente a la velocidad de deformación (D), y B) viscosidad (μ) frente a la velocidad de deformación aplicada (D). Como se puede observar, para un fluido newtoniano la viscosidad es constante.

cuya viscosidad es 1 mPa × s, el etanol, el benceno, el etiléter, el aceite y la glicerina. Cuando no existe proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación, tenemos los fluidos no newtonianos.

SISTEMAS NO NEWTONIANOS

La mayoría de las preparaciones farmacéuticas tienen comportamiento no newtoniano.

Estos fluidos se clasifican en función de la dependencia con el tiempo, como se puede observar en la figura 22.3. Dentro de los fluidos cuyo comportamiento es independiente del tiempo tenemos dos subgrupos: con y sin esfuerzo umbral.

Fluidos cuyo comportamiento es independiente del tiempo con esfuerzo umbral: plásticos

El fluido no empieza a fluir hasta que se supera una cierta tensión de cizalla (τ_0). Superado dicho umbral, sigue un comportamiento de fluido newtoniano. Este comportamiento se encuentra en dispersiones con estructuras intermoleculares con elevadas fuerzas de unión. Este fenómeno puede atribuirse a la formación de estructuras debido a la concentración de partículas en el volumen de las suspensiones. La adición de tensioactivos o agentes defloculantes disminuye las fuerzas de atracción y las fuerzas repulsivas entre las partículas, disminuyendo o eliminando el

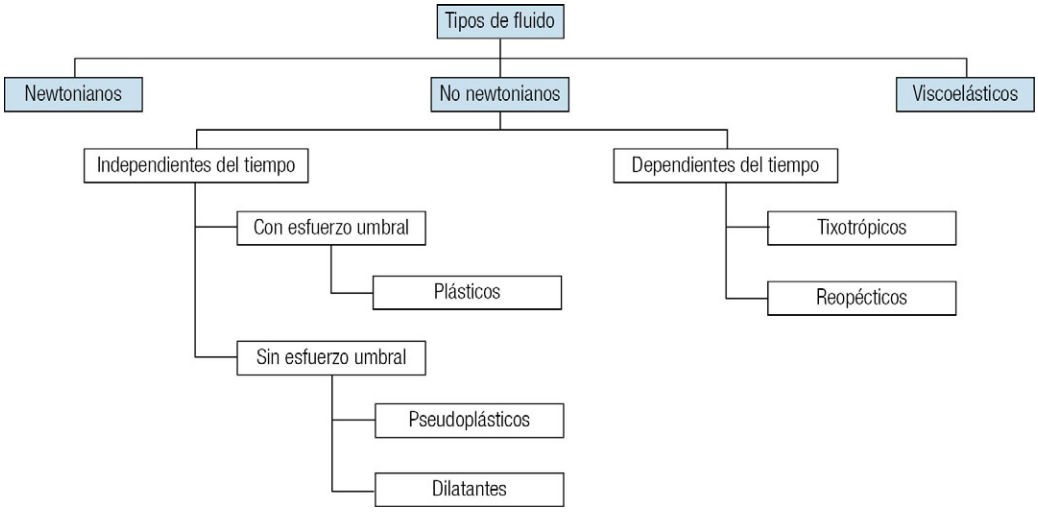


FIGURA 22.3 Clasificación general de los tipos de fluidos en función de sus propiedades reológicas.

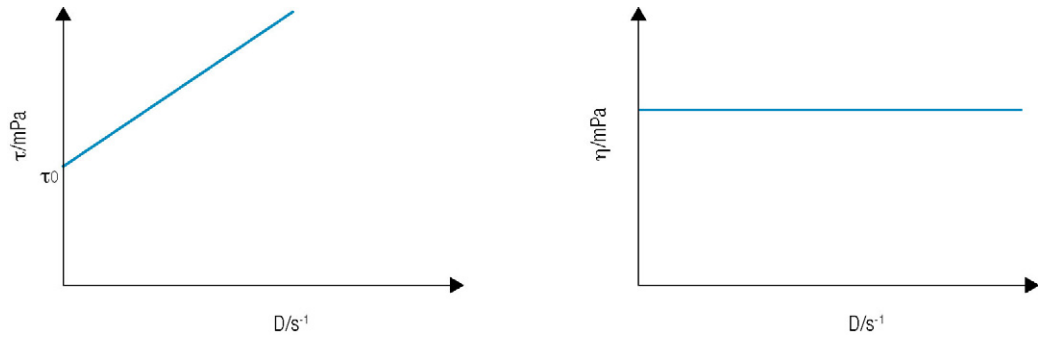


FIGURA 22.4 A y B Fluido no newtoniano con esfuerzo umbral: plástico. Representación de la variación de: A) esfuerzo cortante (τ) frente a la velocidad de deformación (D), y B) viscosidad (μ) frente a la velocidad de deformación aplicada (D). Como se puede observar, se comporta como un sólido hasta que se supera un determinado valor de tensión umbral (τ_0).

valor de τ_0. En la figura 22.4 podemos observar la representación de τ frente a D, cuya ordenada en el origen es τ_0, el esfuerzo umbral. La pendiente es la viscosidad plástica y su inversa es la movilidad, análoga a la fluidez de los sistemas newtonianos. La ecuación que define el flujo plástico es:

$$U = \frac{\tau - \tau_0}{D}$$

donde: U es la viscosidad plástica; τ es el esfuerzo cortante; τ_0 es el esfuerzo umbral, y D el gradiente de velocidad (Sinko, 2006).

Los fluidos plásticos, a su vez, se diferencian en la existencia de proporcionalidad entre el esfuerzo cortante y la velocidad de deformación, a partir de su esfuerzo umbral. Si existe proporcionalidad, se denominan fluidos plásticos de Bingham, y si no la hay, se denominan sólo plásticos. La ecuación de Bingham es la siguiente:

$$\tau = \tau_0 + \eta D^n$$

donde: τ es la fuerza de cizalla; τ_0 es el valor umbral de la fuerza de cizalla necesaria para que el fluido comience a fluir; η es la viscosidad aparente, D es la velocidad de deformación, y n es un número entero.

Fluidos cuyo comportamiento es independiente del tiempo sin esfuerzo umbral: seudoplásticos y dilatantes

Seudoplásticos. El flujo seudoplástico es característico de polímeros en disolución. Este tipo de fluido se caracteriza por una disminución de su viscosidad, y de su esfuerzo cortante, con la velocidad de deformación. Su comportamiento se puede observar en la figura 22.5A. Este comportamiento se puede explicar como el resultado de una reorganización de las cadenas largas de polímero, que en un principio se encuentran desordenadas y que a medida que aumenta el esfuerzo cortante se ordenan orientándose en dirección al flujo. Este cambio de orientación disminuye su resistencia y permite una mayor velocidad de flujo al aumentar la fuerza de cizalla. Además, al reordenarse las cadenas del polímero, las moléculas de disolvente salen del interior, disminuyendo su concentración y el tamaño, por lo que también disminuye la viscosidad aparente. Las comparaciones entre fluidos seudoplásticos son más difíciles que en los plásticos, existen así numerosas aproximaciones.

En general, este comportamiento se puede expresar por una ecuación exponencial:

$$\tau^N = \eta' D$$

donde: τ y D son la fuerza y velocidad de cizalla, el exponente N aumenta a medida que el flujo se aleja del comportamiento newtoniano. Cuando $N = 1$, el comportamiento es newtoniano, y η' es el coeficiente de viscosidad (Florence y Attwood, 2006).

Dilatantes. Los fluidos dilatantes son suspensiones con gran cantidad de partículas floculadas (más del 50%) en las que se produce un aumento de la viscosidad con la velocidad de deformación. Al desaparecer la fuerza de cizalla el sistema recupera su estado inicial. Este fe-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

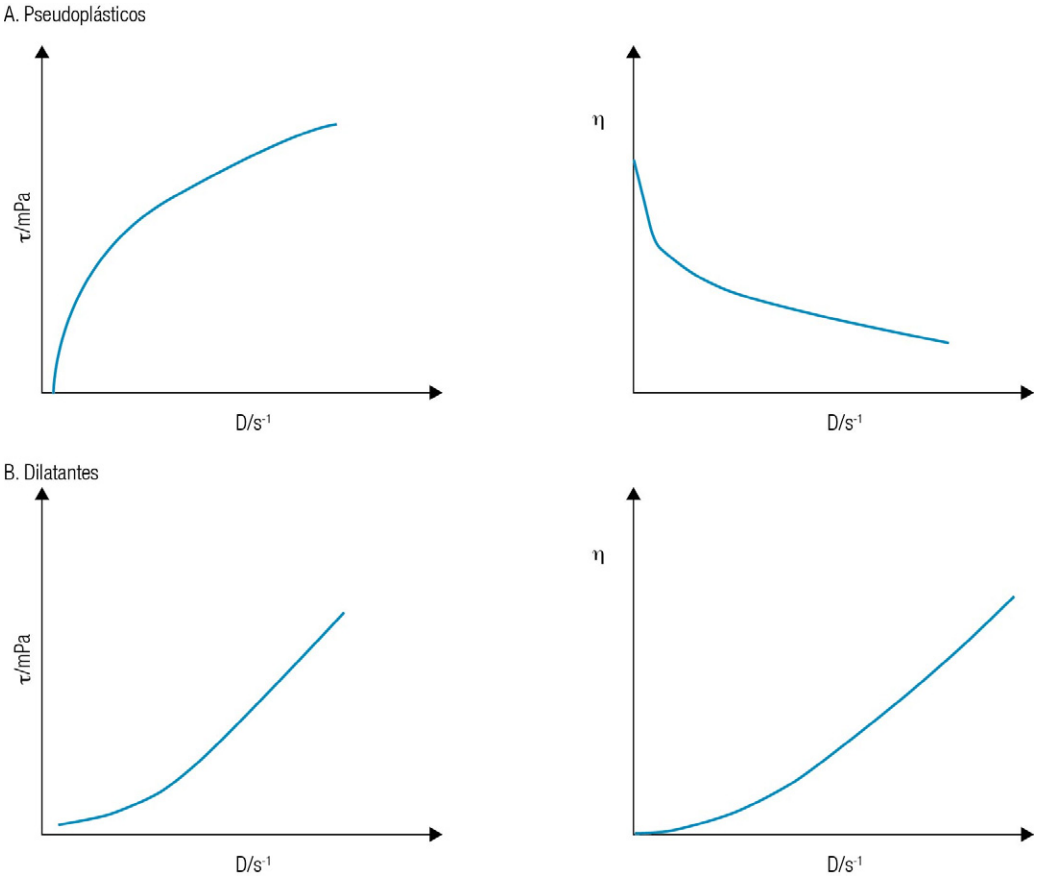


FIGURA 22.5 A y B Reogramas de fluidos no newtonianos: seudoplástico (A) y dilatante (B).

nómeno se debe a que las partículas en reposo se encuentran empaquetadas. Cuando se aplica una fuerza se rompe el empaquetamiento, aumentando el volumen interparticular. Además, al aumentar la velocidad de deformación, aparece mayor turbulencia, aumentando la viscosidad. En la figura 22.5B podemos observar los reogramas característicos de estos fluidos.

La ecuación que define este comportamiento es la misma que en los seudoplásticos, pero en este caso el valor del exponente N es siempre menor que la unidad, y disminuye cuando aumenta la dilatancia. Ejemplos de este comportamiento los encontramos en algunas pastas y en papillas de almidón. El procesado de estos materiales requiere una mayor precaución, ya que pueden solidificarse durante el procesado y dañar los equipos de trabajo.

Fluidos cuyo comportamiento depende del tiempo: tixotrópicos y reopécticos

Existen fluidos cuya viscosidad varía de modo reversible y dependiente del tiempo, este efecto se denomina «tixotropía». La diferencia entre el comportamiento tixotrópico y el seudoplástico es el tiempo necesario para que la estructura se reagrupe en reposo. Cuando un material cambia su microestructura de forma instantánea es seudoplástico, mientras que para un material tixotrópico requiere más tiempo. Existe una amplia gama de aplicaciones de las propiedades tixotrópicas en el ámbito de la formulación farmacéutica (Lee et al, 2009).

La tixotropía es un término para describir un sistema en el que la viscosidad disminuye al aumentar el esfuerzo cortante a una temperatura constante. Es reversible, de modo que si se deja en reposo durante algún tiempo recupera su

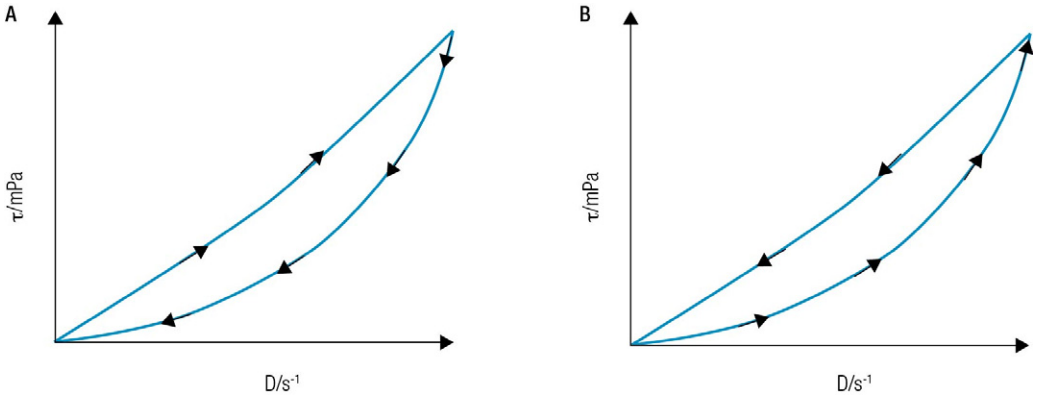


FIGURA 22.6 A y B Ciclos de histéresis correspondientes a fluidos con comportamientos dependientes del tiempo: comportamiento tixotrópico (A) y reopéctico (B).

viscosidad (fig. 22.6A). Las fuerzas aplicadas rompen la estructura del líquido y cuando desaparecen se recupera, debido al movimiento browniano de las partículas que se mueven a sus posiciones más favorables.

Los fluidos reopécticos tienen un comportamiento contrario, su viscosidad aumenta con el tiempo y con la velocidad de deformación aplicada en un proceso de endurecimiento. La fuerza aplicada favorece la formación de enlaces intermoleculares, lo que produce un aumento de la viscosidad. Al desaparecer la fuerza se destruyen estos enlaces, disminuyendo la viscosidad.

Una representación de este comportamiento puede verse en los diagramas de fluidez y de viscosidad de los fluidos reopécticos que se representan en la figura 22.6B. La zona delimitada por las curvas se conoce como «ciclo de histéresis».

Fluidos viscoelásticos

Presentan dos comportamientos: viscoso (como líquido) y elástico (como sólido). Este comportamiento dual se debe a la presencia de partículas sólidas, como ocurre en las suspensiones. Para describir el comportamiento de un fluido newtoniano se representa como un amortiguador, mientras que el comportamiento como un sólido elástico se representa como un muelle. Los modelos más sencillos son la suma del amortiguador y del muelle, bien sean en serie (elemento de Maxwell) o en paralelo (elemento de Voigt), que aparecen representados en la figura 22.7.

Según su estructura, las pomadas, cremas y geles presentan normalmente un comportamiento viscoelástico.

DETERMINACIÓN DE LAS PROPIEDADES REOLÓGICAS: VISCOSÍMETROS

Existen diferentes viscosímetros que se utilizan en función del comportamiento de los fluidos. El viscosímetro capilar permite la determinación de la viscosidad en líquidos newtonianos. El viscosímetro rotatorio permite la determinación de la viscosidad de líquidos newtonianos y no newtonianos.

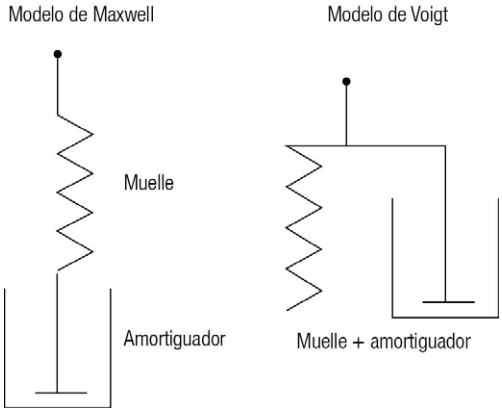


FIGURA 22.7 Representación de los modelos que describen un fluido viscoelástico según Maxwell y según Voigt.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

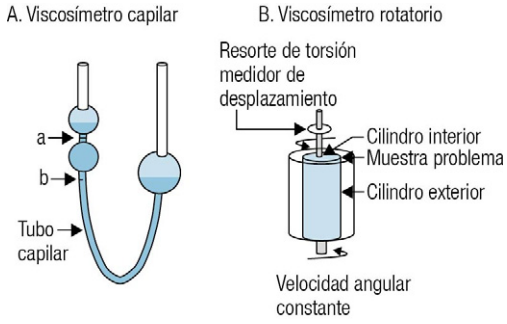


FIGURA 22.8 A y B Representación esquemática de distintos viscosímetros.

Viscosímetro capilar

Se mide el tiempo necesario para que un líquido pase entre dos señales (una representación aparece en la figura 22.8). El valor medio de al menos tres lecturas permite calcular la viscosidad dinámica (η) en mPa × s mediante la expresión:

$$\eta = k\rho t$$

donde: k es la constante del aparato ($mm^2 \times s^{-2}$); ρ es la densidad del líquido (mg/mm^{-3}), que se obtiene multiplicando por 0,9982, y t es el tiempo en segundos.

La constante k se determina mediante un líquido apropiado para el calibrado de viscosímetros.

El cálculo de la viscosidad cinemática ($mm^2 \times s^{-1}$) se obtiene por la fórmula: $\eta_C = kt$.

Viscosímetro rotatorio

Los viscosímetros rotatorios se basan en la medición de las fuerzas de cizalla en el seno de un líquido situado entre dos cilindros coaxiales, uno de los cuales se mueve por un motor, mientras que el otro se desliza debido a la rotación del primero. En estas condiciones, la viscosidad (o viscosidad aparente) viene dada por la medida (M) del ángulo de desviación del cilindro que se desliza, expresada en newton por metro. Para un deslizamiento laminar, la viscosidad dinámica se calcula de la siguiente manera:

$$\eta = \frac{1}{\omega}\left(\frac{M}{4\pi h}\right)\left(\frac{1}{R_A^2} - \frac{1}{R_B^2}\right)$$

donde: h es la altura de inmersión en metros del cilindro que se desliza en el medio líquido; R_A y R_B son los radios de los cilindros, expresados en metros, siendo R_A menor que R_B; ω es la velocidad angular expresada en radianes por segundo; k es la constante del aparato que se puede determinar a distintas velocidades de rotación, utilizando líquidos adecuados para el calibrado de viscosímetros.

La viscosidad obedece entonces a la siguiente ecuación:

$$\eta = k\frac{M}{\omega}$$

Viscosímetro de caída de bola

El viscosímetro está basado en la medida de la velocidad de caída de una bola en un tubo de vidrio con un control exacto de la temperatura. El tubo tiene dos marcas que definen la distancia que ha de recorrer la bola. Las constantes, la densidad de las bolas y la idoneidad de las diferentes bolas para el intervalo de viscosidad están tabuladas. Para calcular la viscosidad dinámica en mPa × s se aplica la siguiente ecuación:

$$\eta = k(\rho_1 - \rho_2)t$$

donde: k es la constante del viscosímetro ($mm^2 \times s^{-2}$); ρ_1 es la densidad de la bola utilizada ($g \times cm^{-3}$); ρ_2 es la densidad del líquido a examinar ($g \times cm^{-3}$), obtenida multiplicando su densidad relativa por 0,9982, y t es el tiempo de caída de la bola, en segundos. Para fluidos no newtonianos hay que hacer un estudio en función de τ ·

PROPIEDADES REOLÓGICAS DE SÓLIDOS PULVERULENTOS

Concepto e importancia

Comprender y controlar el comportamiento reológico de una sustancia pulverulenta puede ayudar a formular principios activos, a diseñar procesos más eficientes y, así, a conseguir la fabricación de productos de alta calidad, lo que es fundamental en la industria farmacéutica, donde la mayoría de los principios activos se presentan como sólidos pulverulentos, como se observa en la figura 22.9.

La fluidez de los materiales es un parámetro muy difícil de predecir, ya que existen numerosos factores que afectan a sus propiedades reológicas como son: las características físicas de las partículas (tamaño, forma, textura superficial, porosidad y dureza), además de factores externos, como humedad, vibración y aireación.

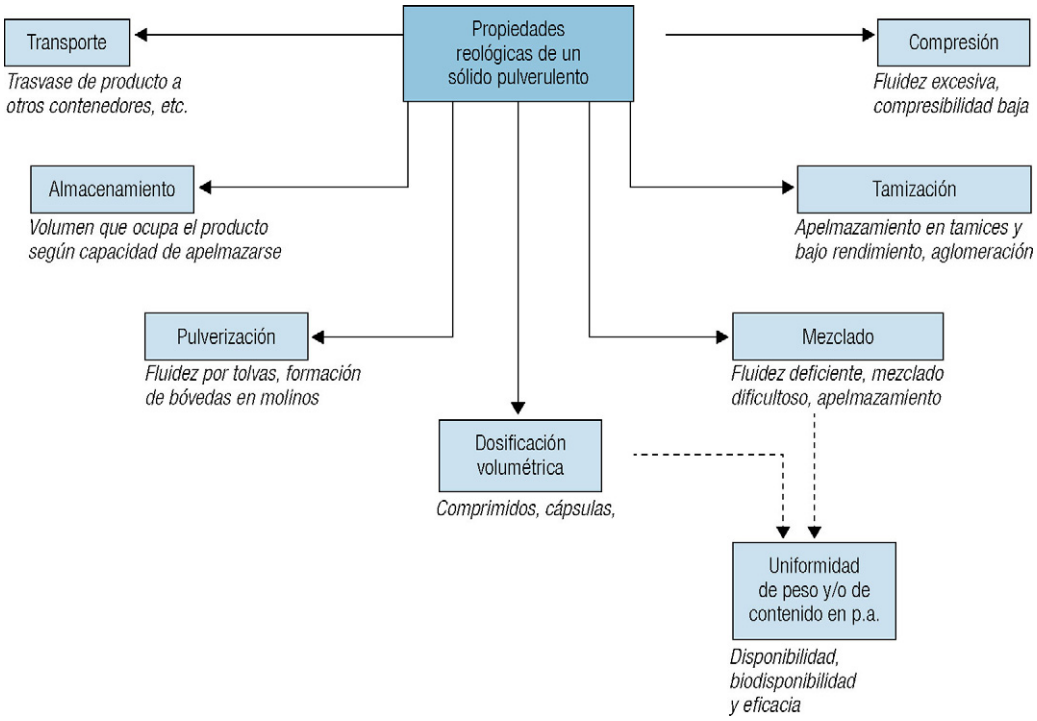


FIGURA 22.9 Importancia de las propiedades reológicas de un sólido pulverulento.

Factores que condicionan el comportamiento reológico

FORMA Y TAMAÑO DE LAS PARTÍCULAS

El comportamiento del flujo depende principalmente del tamaño y forma de las partículas. En general, los polvos constituidos por partículas grandes (>100 μm) tendrán muy buen flujo. Por el contrario, polvos finos con tamaños inferiores a 75 μm es probable que no fluyan debido a su alta cohesión. En la tabla 22.2 se presentan los términos recomendados por la Farmacopea Europea.

GRADO DE EMPAQUETAMIENTO

Las partículas se agrupan de diferentes formas en función de su forma, tamaño y de las interacciones entre ellas. Partículas de forma acicular dan lugar a empaquetamientos laxos, mientras que las partículas de forma esférica y aplanada presentan empaquetamientos más compactos. El empaquetamiento se puede expresar en términos de porosidad (ϵ), espacios vacíos y densidad aparente (D_A). La relación existente entre las densidades aparente y real da lugar a la siguiente expresión:

$$\frac{D_A}{D_R} = \frac{\dfrac{M}{V_p + V_{ip}}}{\dfrac{M}{V_p}} = \frac{V_p}{V_p + V_{ip}} = k = 1 - \varepsilon$$

donde: *Vp* es el volumen de las partículas; *Vi* es el volumen interparticular; *k* es la fracción de empaquetamiento, y ϵ es la porosidad del lecho de partículas.

TABLA 22.2 Clasificación de sólidos pulverulentos en función de su paso a través de tamices según la Farmacopea Europea

Tipo de polvo	Número de malla	
	Todo pasa por	No más del 40%
Grueso	10	44
Moderadamente grueso	22	60
Moderadamente fino	44	85
Fino	85	–
Muy fino	120	–

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

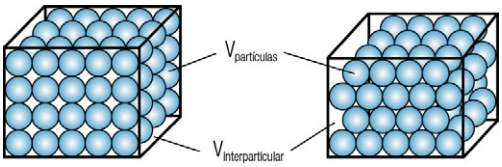


FIGURA 22.10 A y B Representación del grado de empaquetamiento de partículas esféricas: A) empaquetamiento cúbico (48% de espacios vacíos) y B) empaquetamiento romboédrico (26% de espacios vacíos).

En la figura 22.10 aparece representado un ejemplo de diferentes empaquetamientos de partículas esféricas.

La compleja naturaleza de los sólidos pulverulentos es tal que las condiciones ambientales pueden modificar un flujo libre en un flujo resistente a fluir o incluso bloquear el flujo. Por el contrario, un polvo muy coherente podrá ser tratado satisfactoriamente si las condiciones de manipulación se han optimizado.

ADHERENCIA Y COHESIÓN

Las fuerzas intermoleculares que actúan entre las partículas de polvo son responsables de su fluidez. Cuando las fuerzas de interacción se producen entre las partículas del lecho de polvo hablamos de «cohesión», y cuando sucede entre dos superficies distintas, entonces el término para definirlo es «adherencia».

Las fuerzas de cohesión son debidas, principalmente, a fuerzas de van der Waals. Son fuerzas inespecíficas y de corto alcance que aumentan a medida que disminuye el tamaño de partícula y varían en función de la humedad relativa. Otras fuerzas que impiden el flujo pueden ser: fuerzas electrostáticas (que también aumentan al disminuir el tamaño de partícula), fuerzas capilares (debidas a la humedad interparticular) y fuerzas de fricción (entre las superficies de partículas) (Carstensen, 2001). En el cuadro 22.1 se muestra un resumen de los factores que condicionan el flujo de sólidos pulverulentos.

CUADRO 22.1 Resumen de las variables y factores externos que afectan al flujo de sólidos pulverulentos

Variables de los sólidos pulverulentos

- Forma de las partículas (esférica, dendrítica, etc.)
- Capacidad de empaquetamiento
- Estructura (amorfa, cristalina, etc.)
- Porosidad de las partículas y textura superficial
- Granulometría: distribución de tamaños de partícula
- Dureza
- Rigidez
- Resistencia a la fractura
- Fuerzas de interacción entre partículas

Factores externos que afectan a las propiedades del flujo

- Velocidad de flujo
- Compactación
- Vibración
- Temperatura
- Humedad
- Cargas electrostáticas
- Aireación
- Transporte
- Interacción con la superficie de los recipientes
- Tiempo de almacenamiento

Métodos de caracterización reológica de sólidos pulverulentos

Existe una gran variedad de métodos para caracterizar el flujo de polvo. Los métodos descritos en la farmacopea para la caracterización de flujo de polvo son cuatro: ángulo de reposo, relación índice de compresibilidad o Hausner, determinación del flujo a través de un orificio, y las células de cizalla. Además, existen numerosas variantes de cada uno de estos métodos básicos. En general, no hay un método sencillo para caracterizar el flujo de polvo en forma adecuada, siendo necesario el uso de múltiples métodos de ensayo normalizados para caracterizar los diferentes aspectos del flujo de polvo. Los métodos de determinación del comportamiento de los sólidos pulverulentos pueden clasificarse en métodos directos e indirectos (Aulton, 2007).

ÁNGULO DE REPOSO

El ángulo de reposo es una característica relacionada con la resistencia al movimiento entre las partículas. Los resultados obtenidos son muy dependientes del método utilizado. Las dificultades experimentales surgen como resultado de la segregación de los materiales y la consolidación o la aireación del polvo. A pesar de sus dificultades, el método sigue siendo muy utilizado en la industria farmacéutica.

Para medir el ángulo de reposo se deja caer el polvo y se mide el ángulo formado entre la altura del cono del polvo (h) y el plano horizontal (r). Cuanto menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material, y viceversa (figura 22.11):

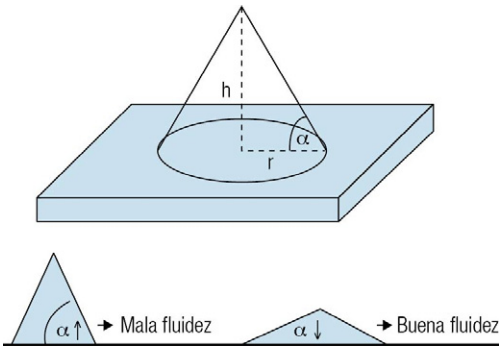


FIGURA 22.11 Ángulo de reposo. Ángulo formado entre la altura del cono del polvo (h) y el plano horizontal (r). Cuanto menor sea el ángulo de reposo, mayor será el flujo del material, y viceversa.

$$tg\alpha = \frac{h}{r}$$

Existen diferentes métodos de obtención del ángulo de reposo, y los podemos clasificar en métodos estáticos y dinámicos. Según el método empleado se obtienen distintos tipos de ángulo de reposo:

1. En la obtención por métodos estáticos se determinan:
   - **a.** *El ángulo de reposo derramado o vertido:* cuando el polvo se vacía libremente sobre una superficie plana. Para su obtención se utilizan métodos estáticos por caída libre, entre los que encontramos: cono de altura fija, cono de base fija y mesa basculante (figura 22.12A).
   - **b.** *El ángulo de reposo drenado:* cuando el polvo se hace pasar a través de un orificio. La velocidad de flujo dependerá del diámetro del orificio, de la fricción contra las paredes y del tamaño de partícula del material. Se muestran varios ejemplos de dispositivos de este tipo en la figura 22.12B.

   Si un mismo material se examina manteniendo constantes todos los parámetros, el ángulo derramado será normalmente mucho mayor que el de drenado, ya que la velocidad de flujo dependerá del diámetro del orificio, de la fricción con las paredes de este y del tamaño de partícula del material.
2. El ángulo de reposo dinámico se determina por el método del cilindro rotatorio. Este equipo consta de un cilindro que posee orificios móviles con diferentes diámetros y permite medir la velocidad de flujo a través de los orificios (figura 22.12C). Se recurre a este tipo de ensayos cuando se parte de materiales con propiedades de fluidez deficientes con los que es difícil obtener valores repetitivos de ángulo de reposo por otras técnicas.

En general, se acepta que si el ángulo de reposo es mayor de 50°, no existirá flujo libre, y entre 50 y 30° se corresponde con un flujo pobre. Valores inferiores a 25° se relacionan con un flujo libre.

ESTUDIO DE LA DENSIDAD

La densidad se define como la relación entre la masa y el volumen que ocupa dicha masa. Sin embargo, para la mayoría de los sólidos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

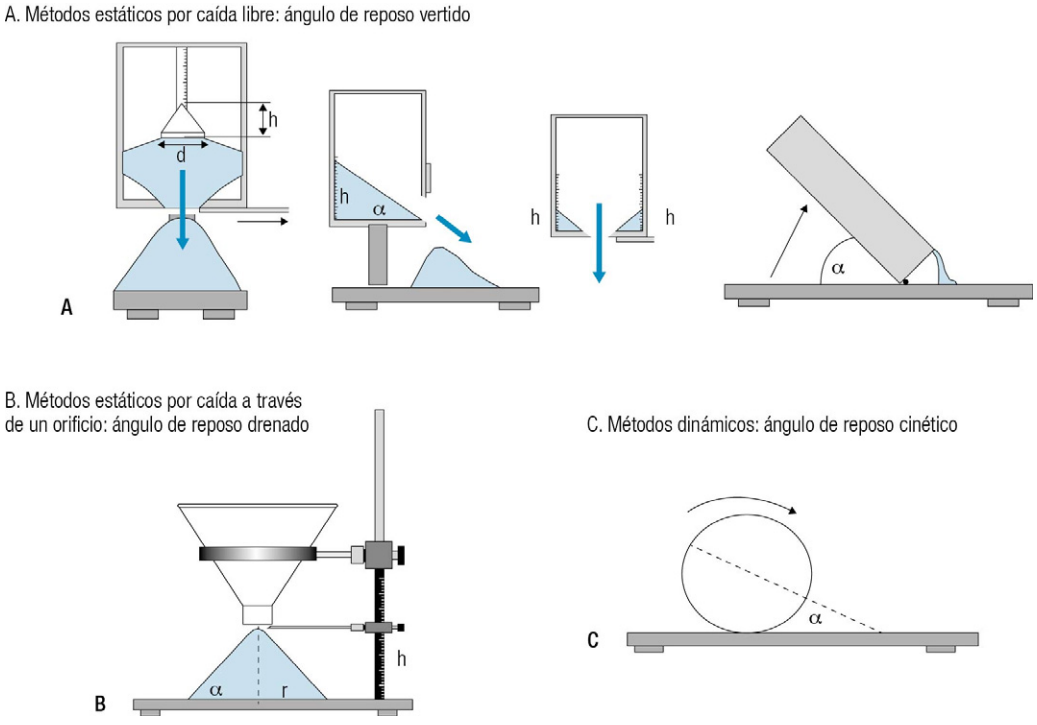


FIGURA 22.12 A-C Diferentes métodos de obtención del ángulo de reposo: métodos estáticos (A y B) y métodos dinámicos (C).

pulverulentos esta propiedad puede ser un parámetro variable que depende de la forma y tamaño de las partículas, así como de su capacidad de empaquetamiento. El grado de empaquetamiento se ve afectado por la vibración, el confinamiento y la consolidación. Las partículas se pueden agrupar de diferentes formas, dependiendo de su forma, tamaño y de los puntos de contacto entre ellas. Así, un sólido a granel almacenado en una tolva puede tener una densidad diferente de la que tenga en una cinta transportadora. Una densidad constante indicaría que el comportamiento del flujo es independiente de cómo se maneje el material. Para caracterizar este comportamiento se obtienen dos tipos de densidades: *densidad aparente (DA)* y *densidad apelmazada (DT)*.

Densidad aparente

Es la densidad del polvo una vez se le haya permitido airear o fluir. En esta prueba se deja caer el polvo desde cierta altura haciéndolo pasar a través de unos tamices para finalmente caer en un recipiente volumétrico de medida (probeta) para tomar el volumen aparente (VA) inicial. El VA incluye los espacios que existen entre las partículas y las burbujas de aire que existen entre estas. Experimentalmente se mide llenando pasivamente un recipiente de medida con el polvo.

$$DA = \frac{g}{VA}$$

Densidad apelmazada o densidad del producto compactado (densidad golpeada)

Es la relación entre masa y el volumen obtenido después de apelmazar el polvo en un equipo conocido como *volumenómetro de asentamiento* (fig. 22.13). Se trata de una probeta que contiene el material a estudiar, colocada sobre un soporte que sufe un golpeteo de subida y bajada, posibilitando el apelmazamiento del polvo. En este ensayo medimos el volumen del material tras 500 y 1.250 golpes, comprobando apelmazamiento constante. Las densidades aparentes se expresan como:

- *DA*: densidad aparente antes de sedimentar o densidad del producto bruto (m/V_0) (gramos por mililitro).

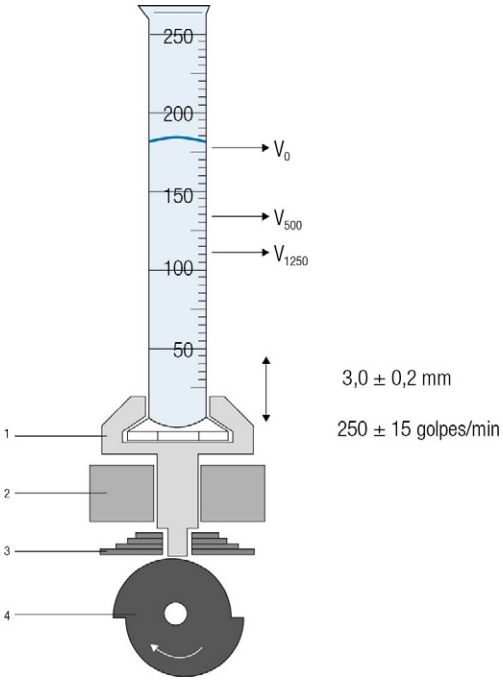


FIGURA 22.13 **Volumenómetro de asentamiento.** Soporte de la probeta con punzón-guía (1), casquillo-guía (2), yunque (3) y árbol de levas (4).

- *DT*: densidad aparente después de sedimentar o densidad del producto compactado (m/V500 o m/V1250) (gramos por mililitro) (densidad golpeada).

La DA de un polvo no es un número definido como lo es la densidad real, pero sí es una medida indirecta que depende de muchos factores, como el tamaño, la forma y la distribución de partícula. Se utilizan principalmente dos parámetros para definir la relación entre estas densidades: el índice de Carr y el índice de Hausner:

- *Índice de Carr o de compresibilidad (IC)*: es la relación entre densidades aparente y apelmazada. Cuanto mayor sea la diferencia, mayor será la tendencia del material a apelmazarse y peor será el flujo. Matemáticamente se calcula mediante la siguiente ecuación:

$$IC = \frac{(D_T - D_A)}{D_T} \times 100$$

donde: D_T es la densidad aparente final o aplemazada y D_A es la densidad aparente inicial (referida a V_0).

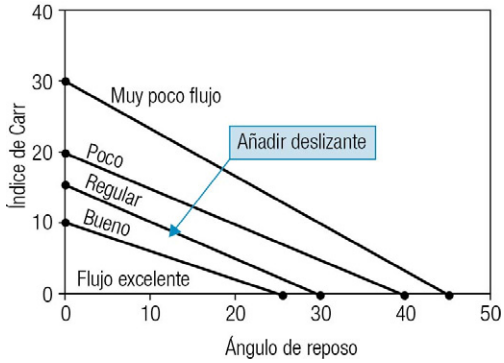


FIGURA 22.14 Capacidad de flujo de un material estimada en función del índice de Carr y del ángulo de reposo.

En la figura 22.14 se muestra la relación gráfica entre los valores de los IC y los de ángulo de reposo, indicativos de la fluidez del material.

- *El índice de Hausner (IH)*: se define como la relación existente entre la densidad apelmazada y la aparente sin compactar. En un material poco cohesivo apenas se verá modificada su densidad con el apelmazamiento y el IH se aproximará a 1. Como norma general, valores de IH superiores a 1,5 son indicativos de fluidez deficiente:

$$IH = \frac{D_T}{D_A}$$

DETERMINACIÓN DE LA VELOCIDAD DE FLUJO A TRAVÉS DE UN ORIFICIO

Existe una gran variedad de métodos descritos en la literatura. Los métodos se pueden clasificar en función de tres variables experimentales importantes:

1. El tipo de recipiente utilizado para contener el polvo. Los recipientes más comunes son los cilindros, embudos, y las tolvas de los equipos de producción.
2. El tamaño y forma del orificio utilizado. El diámetro del orificio y la forma son factores críticos en la determinación del flujo de polvo.
3. El método de medida del flujo de polvo. El flujo se puede medir de modo continuo con algún tipo de dispositivo de registro de peso. También se puede medir en cantidades fijas, en función del tiempo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

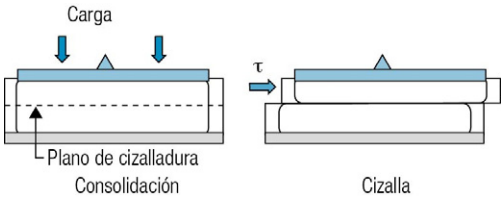


FIGURA 22.15 Esquema de una célula de Jenike.

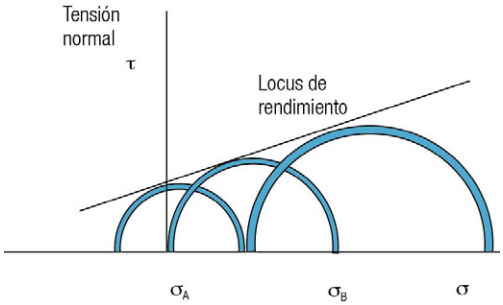


FIGURA 22.16 **Diagrama de Mohr.** Se representa la tensión normal (τ) frente a la tensión de cizalla (σ).

Entre los inconvenientes de este tipo de estudios cabe resaltar que el flujo a través de un orificio no es una propiedad intrínseca del polvo, depende mucho de la metodología utilizada. Existen varias consideraciones importantes que afectan a este método: el diámetro y la forma del orificio, el tipo de material del envase (metal, vidrio, plástico) y el diámetro y la altura del lecho de polvo. Además, el flujo a través de un orificio sólo se puede utilizar para materiales que tengan cierta capacidad de flujo, no es útil para materiales cohesivos.

DETERMINACIÓN DE LA COHESIVIDAD DE POLVOS EN CELDAS DE CIZALLADURA

Este método permite caracterizar de modo indirecto la fluidez de un polvo en función de su comportamiento cuando se somete a una fuerza lateral de cizalladura. Para ello existen diversas celdillas de cizalla (un diagrama de la de Jenike se presenta en la figura 22.15). Se trata de una pieza rectangular que se encuentra dividida horizontalmente, formando un plano de corte entre la base inferior fija y la parte superior móvil. Se añade el polvo entre las dos mitades y después se consolida con unas pesas. Para aplicar la tensión de cizalla se desplaza la parte superior. La τ de cizalla se obtiene dividiendo la tensión de cizalla entre el área transversal del lecho del polvo. La forma más sencilla de representación de estos parámetros es el diagrama de Mohr, según se ilustra en la figura 22.16, donde se representa la tensión normal (τ) frente a la tensión de cizalla (σ). Como diámetro de la circunferencia se utilizan dos valores de τ en los que se produce el fallo, y el radio será la semisuma de los valores de σ. Con este tipo de tratamientos gráficos se construyen varios semicírculos y se traza la tangente que pase por todos ellos, que define las combinaciones de las tensiones normales y de cizallamiento a las que se producen los fallos. Esta recta es el *locus* de rendimiento que representa la relación tensión-deformación al corte transversal y es característico de cada material. Este método permite obtener una gran variedad de parámetros: ángulo de fricción interna, tensión de rendimiento no confinada (σ_u), resistencia a la tracción, y otros parámetros derivados (factores de flujo y otros índices de fluidez). Una ventaja significativa de la metodología de la célula de corte en general es un mayor grado de control experimental y repetibilidad.

Las numerosas configuraciones existentes de células de corte y de métodos de ensayo proporcionan una gran cantidad de datos que pueden ser utilizados de manera muy eficaz para caracterizar el flujo de polvo. También son útiles en el diseño de equipos, tales como tolvas y silos.

MECANISMOS PARA MEJORAR LAS PROPIEDADES DE FLUIDEZ DE SÓLIDOS PULVERULENTOS

Una vez que conocemos las propiedades reológicas de nuestro material pulverulento, conviene conocer cuáles son las principales estrategias a las que podemos recurrir para mejorar la fluidez. A continuación se exponen de manera resumida algunos de estos recursos:

1. *Modificación del tamaño de partícula y distribución de tamaños.* Para favorecer la fluidez se tamizan los polvos para eliminar las partículas de tamaño inferior a 50 μm. Los granulados formados por partículas lisas o esféricas presentan ángulos de reposo más bajos.
2. *Modificación de la forma y textura superficial de las partículas.* Como ya hemos descrito, las partículas presentan tanto mejor flujo cuanto más esféricas son. Con el fin de modificar la forma de las particulas se puede incidir sobre las variables que controlan los procesos de

cristalización-recristalización, como son la temperatura, los solventes, etc. Dentro de este apartado no podemos dejar de mencionar «la granulación» como uno de los recursos más utilizados para mejorar la fluidez de un material o mezcla de materiales pulverulentos. Este hecho se describe ampliamente en el capítulo 5 de este libro.

3. *Control de la humedad del material.* La humedad elevada en sólidos pulverulentos provoca la formación de apelmazados e incide negativamente en su fluidez. Los sólidos higroscópicos son particularmente sensibles a este problema, debiendo tener la precaución de trabajar con materiales desecados y en ambientes de humedad controlada.
4. *Incorporación de excipientes deslizantes.* Son coadyuvantes farmacéuticos que mejoran las propiedades reológicas de las partículas. Entre los más utilizados encontramos el talco, el dióxido de sílice coloidal, los estearatos, etc. Actúan de diversas maneras:
   a. Neutralizan la carga estática externa de las partículas.
   b. Modifican la forma de las partículas rugosas por recubrimiento de su superficie, y así disminuye la fricción entre ellas. Se reducen así las fuerzas intermoleculares de van der Waals.
   c. Aumentan la adsorción de gases y vapores de las partículas.
   d. Disminuyen los espacios vacíos entre los poros de las partículas grandes, volumen interparticular.
5. *Alteraciones en el control de la carga electrostática del material.* Para evitar la fricción entre las partículas y la formación de cargas derivadas, se debe reducir al mínimo la velocidad y longitud de transporte en las rampas y tuberías neumáticas. Tambien se evitan mediante conexiones a tierra de los contenedores y las tolvas de polvo.
6. *Sistemas de alimentación forzada.* Existen tolvas dotadas de mecanismos de vibración mecánica que facilitan el flujo del polvo. También hay disponibles diversos modelos de tolvas con una o dos palas rotatorias que giran en sentido contrario a la tolva, evitan que se formen arcos sobre las zonas de descarga, mejorando así el llenado de matrices de máquinas de comprimir, máquinas encapsuladoras, dosificadoras en sobres, etc.

La utilización de estos recursos consigue resolver de manera eficaz algunos problemas de falta de uniformidad de contenido en diversas formas farmacéuticas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 23

Estudios de estabilidad

Rita Sanches Oliveira y Pedro Barata Coelho

CONCEPTOS GENERALES: ESTABILIDAD QUÍMICA Y ESTABILIDAD FÍSICA

En este capítulo se resumen los mecanismos de degradación de los fármacos en solución y en estado sólido, así como los factores que pueden influir en la degradación de este y la velocidad a la que sucede el proceso de degradación por la cinética de las reacciones implicadas. Estimar la vida útil de un producto es esencial, y generalmente se supone que corresponde al tiempo durante el que no se produce la pérdida de más del 10% del contenido inicial del fármaco. Las pruebas de estabilidad están reguladas por las normas ICH, que tienen como finalidad asegurar que la forma galénica conserve su calidad, seguridad y eficacia. La estabilidad es la capacidad de mantener la forma galénica, dentro de los límites especificados, durante todo el período de almacenamiento y uso, de las propiedades y características que poseía en el momento de fabricación. La Farmacopea de Estados Unidos establece las definiciones de cinco tipos generales de estabilidad:

1. *Química:* cada ingrediente activo mantiene su integridad química y la potencia establecida en el etiquetado, dentro de los límites especificados. La estabilidad química de los excipientes también debe garantizarse.
2. *Física:* se deben mantener las propiedades físicas, incluyendo la apariencia, el sabor, la uniformidad, la disolución y la suspensión.
3. *Terapéutica:* el efecto terapéutico debe permanecer inalterado.
4. *Toxicológica:* no debe existir aumento de la toxicidad.
5. *Microbiológica:* la esterilidad o la resistencia al crecimiento bacteriano se debe mantener de acuerdo con los requisitos especificados. Los agentes antimicrobianos que estén presentes deben mantener su efectividad dentro de los límites especificados.

Mecanismos de degradación

La inestabilidad describe las reacciones químicas que son irreversibles y producen sustancias químicas distintas (productos de degradación), que también pueden ser terapéuticamente inactivos, ya que pueden tener una alta toxicidad.

Cuando hay algún tipo de inestabilidad en el fármaco, en algunos casos, esto puede ser detectado por un cambio en el aspecto físico: color, sabor, olor y textura de la formulación. Por otro lado, los cambios químicos que puedan surgir no son tan obvios, y a menudo sólo se pueden determinar del análisis de compuestos químicos. Muchos medicamentos son susceptibles de algún tipo de descomposición química cuando se formula en las formas galénicas líquidas o sólidas.

DEGRADACIÓN QUÍMICA

La inestabilidad química siempre se asocia con una pérdida de potencia y calidad del fármaco. La identificación y determinación de los productos de degradación permiten una mejor comprensión de la cinética de degradación, así como conocer las condiciones para mejorar su estabilidad.

En la tabla 23.1 se muestran los principales mecanismos de degradación química.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

TABLA 23.1 Principales mecanismos de degradación química

Reacción	Grupo funcional	Ejemplos de fármacos
Hidrólisis	Éster	Procaína
		Ácido acetilsalicílico
		Fisiostigmina
		Succinato de hidrocortisona
	Lactonas	Pilocarpina
		Warfarina
	Amidas	Indometacina
		Ampicilina
		Acetaminofeno
		Chinchocaína
	Imidas	Fenobarbital
	Oximas	Triazolam
		Furosemida
	Otros	Rifampicina
		Cloranfenicol
		Digoxina
		Nitrofurantoína
Isomerización		Anfotericina B
Racemización		Pilocarpina
		Tetraciclina
		Oxazepam
Oxidación		Ácido ascórbico
		Morfina
		Hidrocortisona
		Vitamina A
		Prednisolona
Deshidratación		Lactosa
		Eritromicina
Fotodegradación		Cloroquina
		Nifedipino

Fuente: *Adaptada de Espinosa, 2005.*

La hidrólisis es un proceso que se caracteriza por la reacción entre los fármacos y el agua. El proceso de hidrólisis es probablemente la causa más importante de la descomposición de los fármacos cuando se formulan en forma líquida, y, por lo tanto, en contacto directo con el agua. Muchos de ellos están formados por enlaces éster o contienen grupos que son susceptibles a la hidrólisis, como es el caso, por ejemplo, de amidas, imidas y lactonas, entre otros.

Otro proceso de degradación es la oxidación, que afecta a varios tipos de fármacos, tales como aldehídos, alcoholes, fenoles, azúcares, alcaloides, aceites y grasas no saturadas. El proceso de oxidación a menudo implica la presencia de radicales libres, que son moléculas o átomos que tienen uno o más electrones no apareados, como el ión superóxido (O_2^-) y el radical hidroxilo (OH^-). Estos radicales tienden a unirse a electrones de otras moléculas, que se oxidan. Muchas de las modificaciones oxidativas en las preparaciones farmacéuticas son autooxidaciones que se producen espontáneamente bajo la influencia del oxígeno atmosférico. Estas reacciones son lentas al principio, pero son cada vez más rápidas con el paso del tiempo. Esta es un tipo de reacción en cadena que comienza con la unión del oxígeno a la molécula del fármaco y desencadena un radical libre de la molécula oxidada, que participa en la destrucción de otras moléculas de fármaco. La oxidación en cadena se produce en tres fases: iniciación, propagación y terminación (cuadro 23.1).

Algunos de los compuestos susceptibles a la oxidación son: esteroides, ácidos grasos poliinsaturados, simvastatina, anfotericina B, fenotiazinas y miconazol, entre otros.

En lo que respecta a la preparación de formulaciones galénicas, siempre se deben tener en cuenta métodos para reducir o prevenir el deterioro de las sustancias activas o excipientes, (hidrólisis, hidratación, la polimerización y reacciones de dimerización).

DEGRADACIÓN FÍSICA

En relación a la inestabilidad física, una vía por la que esto puede ocurrir incluye la formación de polimorfos, cristalización, evaporación y absorción.

Las sustancias pueden presentarse en diferentes estados físicos: amorfo y cristalino, hidratados y solvatados. Con el tiempo se producen

CUADRO 23.1 Reacciones de oxidación en cadena

Fase de iniciación

$RH \rightarrow R^{\bullet}$

Fase de propagación

$R^{\bullet} + O_2 \rightarrow ROO^{\bullet}$

$ROO^{\bullet} + RH \rightarrow ROOH + R^{\bullet}$

$ROO^{\bullet} + \text{-C = C-} \rightarrow ROOC\text{-}C^{\bullet}$

Fase de interrupción

$ROO^{\bullet} + ROO^{\bullet}$

$ROO^{\bullet} + R^{\bullet}$ *Productos no radicales*

$R^{\bullet} + R^{\bullet}$

cambios de un estado a otro, generalmente para lograr un estado termodinámicamente más estable. En el caso de algunos fármacos poco solubles en agua se utiliza en forma amorfa para aumentar la concentración de las soluciones, ya que la forma amorfa es más soluble en agua que la forma cristalina. Sin embargo, con el tiempo la forma amorfa se transforma en forma cristalina, al ser esta termodinámicamente más estable. La cristalización de la forma amorfa puede conducir a cambios en las características de liberación del fármaco y su acción terapéutica. El nifedipino amorfo preparado por coprecipitación con polivinilpirrolidona se somete a la cristalización parcial durante el almacenamiento bajo condiciones de alta humedad. Como resultado, suceden cambios en su solubilidad y disolución.

El crecimiento de los cristales de las partículas puede cambiar la distribución del tamaño de este. La evaporación se incrementa con las altas temperaturas que causan la pérdida de disolvente.

La adsorción de los fármacos o excipientes es una ocurrencia común y puede conducir a la pérdida de los principios activos disponibles para ejercer su efecto. Los fármacos pueden ser adsorbidos en los filtros, envases, jeringas u otros materiales que estén en contacto con ellos. Esto es particularmente problemático en el caso de bajas dosis de fármacos. La adsorción puede ser minimizada por el pretratamiento del equipamiento y recipientes que se utilizarán en la formulación con silicona. En algunos casos, la adición de albúmina (u otro material similar al vehículo), antes de ser agregada al fármaco, puede tener el mismo efecto.

FACTORES DE INESTABILIDAD DE FÁRMACOS

La estructura molecular del fármaco determina su mecanismo de degradación, ya que los grupos funcionales influyen en su grado de reactividad. Otros factores que pueden afectar a la estabilidad de un fármaco y su dosis son: el pH, la temperatura, los disolventes, la luz, el oxígeno, el dióxido de carbono, la humedad y el tamaño de las partículas, entre otros.

Influencia de la temperatura

La temperatura afecta a la estabilidad de un fármaco aumentando la velocidad de reacción de dos a tres veces por cada incremento de 10 °C para la mayoría de las moléculas. Este efecto de la temperatura fue descrito por Arrhenius, utilizando la siguiente fórmula:

$$k = Ae^{\frac{Ea}{RT}} \qquad [23.1]$$

donde: k es la constante de velocidad de reacción; A es el factor de frecuencia; Ea es la energía de activación; R es la constante de los gases ideales (8,314 J/mol K), y T es la temperatura absoluta.

Como se desprende de las relaciones contempladas en la fórmula, un aumento de la temperatura provoca un aumento en la velocidad de reacción o la velocidad de degradación del fármaco. La energía de activación, que oscila entre 50 y 96 kJ/mol para la mayoría de las moléculas, es la energía necesaria para que ocurra la reacción. Cuanto más alto sea el valor de la energía de activación, la estabilidad depende más de la temperatura y, por lo tanto, una medida de la sensibilidad a la velocidad de degradación son los cambios de temperatura.

El diagrama de Arrhenius (log k vs. 1/T) se utiliza para comprobar la idoneidad de la ecuación de Arrhenius en la velocidad de degradación de los fármacos con la temperatura. Un diagrama lineal de la degradación de un fármaco a diferentes temperaturas nos permite estimar la tasa de degradación a una temperatura específica, pero los cambios en el mecanismo de degradación pueden conducir a diagramas no lineales. Este principio constituye la base de las pruebas de estabilidad acelerada de los fármacos. El efecto de la temperatura puede ser minimizado mediante la selección de la temperatura de almacenamiento adecuada, la refrigeración o congelación, como es el caso de los inyectables de penicilina o insulina.

Influencia del pH

El pH es uno de los factores más importantes en relación con la estabilidad de los fármacos en solución acuosa. La velocidad de degradación de los fármacos se ve afectada por el pH, porque la mayoría de los mecanismos de degradación son catalizados por el hidrógeno o iones hidroxilo. Si el mecanismo implica la transferencia de protones, otros ácidos y bases presentes en la solución (p. ej., tampones), esto puede influir en la velocidad de reacción. La reacción de catálisis

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

ácida o básica puede describirse con la siguiente ecuación:

$$k_{obs} = k_0 + k_H^+[H^+] + k_{OH-}[OH^-] \qquad [23.2]$$

donde: k_{obs} representa la constante experimental de catálisis; k_0 representa la constante catalítica del disolvente, y k_H^+ y k_{OH-} son las constantes de la catálisis ácida y básica, respectivamente.

Esta ecuación se utiliza cuando el fármaco es neutral en el rango de pH bajo estudio, o cuando la ionización no se toma en consideración. A veces, los perfiles de pH son influenciados cuando se utilizan diferentes soluciones *buffer*. En este caso, debe considerarse el efecto catalizador del sistema de amortiguación, y se traduce por la siguiente ecuación:

$$\begin{aligned} k_{\downarrow}obs = {} & k_{\downarrow}0 + k_{\downarrow}H^{\uparrow} + [H^{\uparrow}+] \\ & + k_{\downarrow}(OH-)^{\uparrow}[(OH)^{\uparrow}-] \\ & + k_{\downarrow}HX[HX] + k_{\downarrow}(X-)[X^{\uparrow}-] \end{aligned} \qquad [23.3]$$

donde: *[HX]* y *[X −]* son las concentraciones de las especies *buffer* protonadas y no protonadas.

Muchos perfiles de estabilidad del pH pueden ser obtenidos y utilizados para determinar el pH de máxima estabilidad de un fármaco. Después de determinar el rango de pH, las muestras pueden estar preparadas para mantener el pH esperado para el período de la vida o la duración de la terapia con el fármaco.

Influencia del disolvente

En los fármacos que pueden sufrir hidrólisis, la sustitución por otro disolvente no acuoso puede ser una solución para evitar la degradación. Sin embargo, hay situaciones en las que el cambio de disolvente puede acelerar la velocidad de la hidrólisis del fármaco. El efecto del disolvente en la hidrólisis del principio activo puede ser estimada mediante la siguiente ecuación:

$$\log k = \log k_{\varepsilon=\infty} - \frac{KZ_AZ_B}{\varepsilon} \qquad [23.4]$$

donde: K es una constante dependiente de la temperatura; Z_B son las cargas de las especies iónicas A y B, y ε es la constante dieléctrica del sistema.

La representación gráfica de log k vs. $1/\varepsilon$ origina una recta cuya pendiente es = KZ_AZ_B.

Si las cargas de los fármacos y las especies reactivas fueran iguales, la pendiente de la recta sería negativa, y la sustitución del disolvente por otro con una constante dieléctrica menor se traduciría en una reducción en la velocidad de degradación del principio activo. Si las cargas son opuestas, aumenta la velocidad de degradación del fármaco.

Influencia de la luz

La luz puede proporcionar la energía de activación necesaria para llevar a cabo una reacción de degradación, lo que lleva a la pérdida de potencia del fármaco. A veces los cambios ocurren en la apariencia del producto en forma de color anormal o precipitado. Para que un fármaco se degrade con la luz es necesario que la duración de la radiación incidente se inscriba en la longitud de onda de absorción del fármaco, para que, de esta manera, absorba y se degrade. La fotodegradación de los excipientes también puede inducir la degradación del fármaco mediante la transferencia de energía absorbida.

Los efectos de la luz pueden ser minimizados mediante el almacenamiento de los medicamentos en envases que son resistentes a la luz. Durante la administración de fármacos sensibles a la luz se deben cubrir estos con papel de aluminio o envolturas de plástico de color ámbar. El recubrimiento de los comprimidos de película que contienen filtros de absorción ultravioleta también puede prevenir la fotodegradación. Como ejemplo de los medicamentos fotosensibles existen: dacarbazina, nifedipino, furosemida, hidrocortisona, prednisolona, riboflavina, ácido ascórbico y muchos otros. Los grupos funcionales, tales como carbonilo, anillos aromáticos de nitrógeno, alquenos, polienos, o los sulfitos, son conocidos por su fotosensibilidad.

Influencia del oxígeno

El oxígeno puede provocar la degradación del fármaco por la oxidación, la cual depende no sólo del contacto con el oxígeno, sino también de su concentración y del tipo de radical que es. Esta degradación puede ser minimizada por el llenado al máximo del contenedor en el que se va a realizar la preparación, reduciendo así el espacio libre que tiene, o también se puede llenar ese espacio con la adición de nitrógeno o dióxido de carbono. Se debe evitar el contacto

con metales pesados, y la temperatura de almacenamiento debe ser reducida, disminuyendo los factores de catálisis de oxidación.

Incluso hay que eliminar el oxígeno de los envases, ya que existe en pequeñas cantidades, que son suficientes para iniciar el proceso de oxidación de la cadena. Las reacciones de propagación se pueden retrasar o prevenir mediante la adición de antioxidantes. Estos compuestos interactúan con los radicales libres deteniendo su propagación, ya que no tienen la reactividad necesaria para sostener una reacción en cadena. Algunos antioxidantes comúnmente utilizados son: butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, tocoferol, ácido ascórbico y metabisulfito de sodio, entre otros.

Influencia de la humedad

La humedad puede causar reacciones de hidrólisis y la degradación del fármaco en forma sólida. La influencia del agua en la estabilidad de un sólido depende del tipo de conexión de la molécula de agua al fármaco: *a)* las formas hidratadas, en la que está conectada la molécula de agua a la estructura cristalina del principio activo, no entra en el proceso de degradación a menos que sean liberados de los procesos de manipulación, tales como fumigación, y *b)* las moléculas de agua que no forman parte de la estructura cristalina y que se adsorben a la superficie sólida, y puede causar la degradación. Una fuente de humedad para las formas sólidas son los excipientes, que pueden incorporar agua higroscópica, como el almidón o la povidona.

Influencia del tamaño de partícula

El tamaño de las partículas puede tener un efecto importante en la estabilidad de un producto. Cuanto menor sea el tamaño de partícula, mayor es su superficie específica, y, por lo tanto, mayor es la reactividad del fármaco. Cuando se trabaja con fármacos que no son estables en forma sólida, como es el caso de los polvos y cápsulas, se recomienda utilizar un tamaño de partícula determinado.

Influencia de la fuerza iónica

La degradación del fármaco implica la reacción entre las especies iónicas, y su velocidad se ve afectada por otras especies iónicas presentes en, por ejemplo, soluciones tampones. Este hecho se traduce matemáticamente en la siguiente ecuación:

$$\log k = \log k_0 + 2QZ_AZ_B\sqrt{\mu} \qquad [23.5]$$

donde: Z_A y Z_B son las cargas de las especies iónicas A y B; μ es la fuerza iónica; k_0 es la velocidad de reacción cuando $\mu = 0$, y $2Q$ es una constante de función de la constante dieléctrica, densidad y temperatura (tiene el valor de 1,018 en soluciones acuosas a 25 °C).

Representando gráficamente la ecuación 23.5 de log k vs. $\sqrt{\mu}$ es posible determinar que un aumento en la fuerza iónica produce un aumento de la velocidad de degradación del fármaco.

CINÉTICA DE DESCOMPOSICIÓN DE LOS FÁRMACOS

Considerando que la mayoría de las reacciones físicas y químicas se producen cuando una molécula de fármaco (F) reacciona con un reactivo (R) para formar un producto (P), la velocidad de reacción (o degradación) del fármaco es proporcional a la concentración de los reactivos (F y R), y está dada por:

$$-\frac{d[F]}{dt} = k_2[F][R] \qquad [23.6]$$

donde: k_2 es la constante de proporcionalidad, constante de reacción o constante de velocidad de reacción.

Las reacciones son más o menos rápidas dependiendo de si el valor de k_2 es mayor o menor. La ecuación 23.6 representa una reacción de segundo orden, ya que el orden de una reacción es la suma de los exponentes de los términos de la concentración de los reactivos. En otras palabras, una reacción de segundo orden depende de la concentración de las dos especies reactivas.

Si la reacción de degradación del fármaco (F) se produce sin la influencia de un reactivo (R), entonces estamos en presencia de una reacción de primer orden, donde la velocidad de reacción depende sólo de la concentración del fármaco:

$$-\frac{d[F]}{dt} = k_1[F] \qquad [23.7]$$

La mayoría de las reacciones de degradación se producen en presencia de un reactivo que se

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

encuentra en exceso y su concentración se mantiene constante (la presencia de especies reactivas en un *buffer*, o en el caso de la hidrólisis en solución acuosa, donde el agua se mantiene constante). Dado que [R] >> [F], entonces la ecuación 23.6 se puede transformar en la ecuación 23.7, una reacción de seudoprimer orden.

En caso de que se quiera mantener una concentración constante de fármaco (como es el caso de una suspensión de un fármaco poco soluble), la ecuación de la reacción es:

$$-\frac{d[F]}{dt} = k_0 \qquad [23.8]$$

donde: k_0 es una constante de reacción de orden 0, independiente de la concentración de los reactivos.

Los medicamentos pueden sufrir degradación por mecanismos diversos, según su estructura química y los factores que contribuyen a esta misma degradación. Los datos obtenidos de un estudio hacen posible calcular la constante de estabilidad de la reacción a través de la linealización de la curva de degradación en función del tiempo, lo que permite la predicción de la velocidad de degradación química de un fármaco. El modelo cinético se ha seleccionado mediante el ajuste de las ecuaciones de la curva obtenida.

Estabilidad en disolución: estudios cinéticos

REACCIONES DE ORDEN CERO

En este tipo de reacciones, la descomposición del fármaco es independiente de su concentración. La integración de la ecuación 23.8 es el resultado de:

$$[F] = [F]_0 - k_0 t \qquad [23.9]$$

donde: $[F]_0$ es la concentración inicial de fármaco.

Una representación lineal permite determinar k_0 a través de su pendiente. Muchas de las reacciones de degradación que se presentan en estado sólido o en suspensión son de orden 0. En estos casos, el factor limitante no es sino la solubilidad del fármaco, que es la fracción degradada que se disuelve. Un ejemplo que se describe a menudo es la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en forma de suspensión acuosa.

REACCIONES DE PRIMER ORDEN

Las reacciones de primer orden son dependientes de la concentración de los reactivos. Se considera la situación más común; una degradación con una reacción de primer orden depende de la concentración de principio activo. Con la integración de la ecuación 23.7, y al linealizar, obtenemos:

$$log[F] = log[F]_0 - \frac{k_1 t}{2{,}303} \qquad [23.10]$$

Representando gráficamente la ecuación 23.10 se obtiene la pendiente de la recta = $k_1/2{,}303$, a través de la cual se puede calcular la constante de reacción de primer orden k_1. El tiempo de semivida del fármaco ($t_{1/2}$) es el tiempo necesario para que el 50% del fármaco se degrade. Si $t = t_{1/2}$ entonces $[F] = [F]_0/2$, y el tiempo de semivida de la reacción es dado por la ecuación 23.11:

$$t_{\frac{1}{2}} = \frac{0{,}693}{k_1} \qquad [23.11]$$

El tiempo requerido para que el 10% del fármaco se degrade es un parámetro importante, ya que es el valor límite aceptado de degradación de la sustancia activa en la medicina. Por lo tanto, $t_{10\%}$ se obtiene mediante la ecuación 23.10, donde [F] = 100% y $[F]_0$ = 10%:

$$t_{10\%} = \frac{0,104}{k_1} \qquad [23.12]$$

REACCIONES DE SEGUNDO ORDEN

Las reacciones de segundo orden dependen de la concentración de dos reactivos: fármaco (F) y especies reactivas (R). Al integrar la ecuación 23.6 y linealizar, obtenemos:

$$\frac{log([F])}{[R]} = log[F]_0 \qquad \frac{}{[R]_0} + \frac{[F]_0 - [R]_0}{2{,}303} k_2 t \qquad [23.13]$$

donde: R_0 es la concentración inicial de la especie reactiva R.

A través de la representación gráfica de la ecuación 23.13 se obtiene una pendiente de la recta = $k_2([F]_0 - [R]_0) / 2{,}303$, que permite calcular la constante de reacción de segundo orden k_2.

Si el fármaco se degrada de forma bimolecular (dos moléculas de fármaco reaccionan entre sí), las ecuaciones de la velocidad de degradación y su integración corresponden respectivamente a:

$$-\frac{d[F]}{dt} = k_2[F]^2 \qquad [23.14]$$

$$[F] = \frac{[F]_0}{1 + [F]_0 k_2 t} \qquad [23.15]$$

Las reacciones de cinética de degradación de fármacos superiores a las de segundo orden son poco frecuentes. De hecho, existen mecanismos de reacción que conllevan reacciones reversibles, reacciones paralelas o consecutivas, sin embargo, la cinética puede ser determinada por la combinación de una cinética de orden 0, de primer y segundo orden.

Estabilidad en sólidos: estudios de cinética

El desarrollo de las ecuaciones teóricas sobre la base de los mecanismos de degradación de los fármacos en solución es difícilmente extrapolable a los fármacos en estado sólido. La degradación en estado sólido consiste en sistemas heterogéneos, donde el estado físico de los reactivos, fármacos y otros componentes varía con el tiempo, y los factores que influyen aún no están completamente definidos. Son conocidos los modelos teóricos que explican algunos comportamientos de la degradación en estado sólido, pero, en casos complejos, se utilizan ecuaciones empíricas que permiten ajustar los datos para los estudios de estabilidad y obtener constantes de reacción aparente. A continuación se presentan algunos modelos descritos en la literatura:

1. Modelo tridimensional de Jander: el modelo de fármaco es un sistema esférico cuyo radio (r) en la degradación disminuye linealmente con el tiempo. La fracción de fármaco descompuesto (x) a través del tiempo viene dada por:

$$1 - (1 - x)^{\frac{1}{3}} = \frac{k}{r}t \qquad [23.16]$$

La degradación del difosfato de tiamina está descrita por este modelo.

2. Modelo de Prout y Tompkins (formación y crecimiento de los núcleos de reacción): este modelo implica la formación de núcleos de reacción locales en los cristales de la sustancia donde ocurren las reacciones químicas. Mientras los núcleos se forman, las estrías aparecen en los cristales y dan lugar a reacciones en cadena. Las curvas de estabilidad se obtienen con un período de latencia inicial sigmoide, y se linealiza mediante la siguiente ecuación:

$$\ln\left[\frac{x}{(1-x)}\right] = kt + C \qquad [23.17]$$

donde: C es el tiempo de latencia.

La degradación térmica de permanganato de potasio es descrita por este modelo.

3. Modelo Bawn (formación de producto de reacción líquida): Este modelo se aplica a las reacciones que generan los productos líquidos y gaseosos. La velocidad de reacción viene dada por la ecuación 23.17, que presenta, respectivamente, la fracción que corresponde a la degradación en estado sólido y la otra fracción, que corresponde a la degradación en el líquido:

$$\frac{dx}{dt} = k_s(1 - x - Sx) + k_1 Sx \qquad [23.18]$$

donde: S es la solubilidad del fármaco en el líquido; x es la fracción del fármaco degradado; S_x representa la fracción de fármaco en solución; k_s es la constante de reacción en estado sólido, y k_l es la constante de reacción en estado líquido.

La integración de la ecuación 23.18 permite la linealización de la curva de estabilidad obtenida:

$$ln\left[1 + \frac{Sk_1 - Sk_s - k_s}{k_s}x\right] = (Sk_1 - Sk_s - k_s)t \qquad [23.19]$$

Este modelo describe la descarboxilación de varios derivados del ácido benzoico.

4. Modelos empíricos: debido a la complejidad de la degradación de principios activos en forma sólida, como muchas de las reacciones que se producen en presencia de humedad, a veces no se puede encontrar un modelo teórico que describa la degradación. En estas

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

situaciones se utilizan los modelos empíricos, como la ecuación de Weibull.

ESTABILIDAD FÍSICA Y FISICOQUÍMICA DE FORMULACIONES GALÉNICAS

Además de la degradación química y física que los medicamentos pueden sufrir, el comportamiento de la forma de dosificación puede cambiar durante el período de almacenamiento.

El concepto de caducidad biofarmacéutica se refiere al período de tiempo tras el cual se modifica la biodisponibilidad de los fármacos de manera significativa por la alteración en el comportamiento de la forma de dosificación durante la administración. Estas alteraciones, no sólo pueden estar relacionadas con cambios en las propiedades fisicoquímicas del fármaco, sino también con las interacciones entre los diferentes componentes de la formulación.

Sistemas sólidos

Las condiciones de humedad permiten la absorción de agua en la superficie de los sistemas sólidos que causan cambios en la dureza (en especial los comprimidos). El alcance de estos cambios depende de factores tales como la sensibilidad a la humedad del comprimido, la permeabilidad del material de acondicionamiento y la humedad durante el almacenamiento.

El perfil de disolución de un fármaco de un comprimido o cápsula puede cambiar con frecuencia durante el almacenamiento, pudiendo comprometer su biodisponibilidad. Los cambios en la biodisponibilidad se producen cuando la disolución del fármaco es el paso limitante para la liberación o cuando hay una fuerte correlación entre los estudios de disolución *in vitro* e *in vivo*.

Sistemas heterogéneos

Las emulsiones son sistemas termodinámicamente inestables. La tendencia natural a través del tiempo es la formación de agregados (floculación), la agregación de los glóbulos de la fase interna de la superficie (formación de la crema) o la unión de las células de mayor tamaño (coagulación) y la separación de fases posterior. Los cambios de temperatura durante el almacenamiento pueden alterar la estructura química de los tensioactivos, perdiendo su eficacia. Una alteración de los electrólitos puede influir en el potencial zeta y, en consecuencia, modificar las características de los tensioactivos no iónicos. El crecimiento microbiano puede conducir a fenómenos de hidrólisis de las grasas, cambiando de color, olor, pH y la formación de gas, provocando la separación de fases.

Los factores que afectan a la estabilidad de las emulsiones son numerosos e incluyen: agitación, presencia de gas en el recipiente, temperatura, tamaño de las células de la sangre, densidad de las fases y viscosidad de la fase externa. Cualquier cambio en la estabilidad química de los constituyentes, como emulsionantes, antioxidantes, conservantes, puede afectar a la estabilidad de una emulsión.

Las suspensiones también son sistemas termodinámicamente inestables, por lo que las partículas tienden a precipitar. Las suspensiones defloculadas presentan una velocidad de sedimentación lenta, con sedimentos compactos y difíciles de volver a suspender *(caking)*, que conlleva a errores de dosificación. Los cambios en la temperatura de almacenamiento y el crecimiento de cristales son factores que conducen a la inestabilidad de las suspensiones. Estas deben tener una distribución de tamaño de partícula bastante uniforme, así como la viscosidad. Las partículas deben poder redispersarse de forma fácil.

Las formulaciones semisólidas (pomadas, geles y cremas) a veces sufren cambios en su consistencia o la separación de fases debida a la evaporación de un líquido o disolvente. Estos cambios ocurren en las condiciones de almacenamiento o de un embalaje inadecuados.

La incorporación de fármacos en los hidrogeles a menudo conduce a un cambio en la viscosidad de la preparación final, especialmente en geles de carbopol.

Sistemas líquidos (soluciones)

La estabilidad de las soluciones ha sido discutida durante la descripción de los mecanismos de degradación química y física del fármaco en solución. Las soluciones deben estar libres de precipitados, decoloración, turbidez, formación de gases y/o crecimiento microbiano.

No hay que olvidar mencionar las preparaciones estériles, como las oftalmológicas y las parenterales. Estas preparaciones tienen algunos requisitos esenciales, tales como la esterilidad,

los pirógenos y la ausencia de partículas. Las preparaciones oftálmicas deben mostrar una apariencia uniforme, así como color, consistencia, claridad y tamaño de partícula en suspensión (en el caso de las suspensiones, cremas y pomadas). La preparación parenteral debe mostrar un aspecto y color uniforme.

ESTABLECIMIENTO DEL PERÍODO DE VALIDEZ

Una formulación, para ser comercializada, debe garantizar sus características físicas, químicas, terapéuticas, microbiológicas y toxicológicas en un determinado período de almacenamiento. La existencia de períodos de validez que se requiere es responsabilidad del fabricante. El período de validez se define como el tiempo durante el cual un medicamento mantiene sus especificaciones respecto a la eficacia, seguridad y calidad.

Una vez que un estudio en tiempo real puede tardar años en hacerse realidad, se recurre al estudio de las condiciones de almacenamiento extremas (estudios acelerados) con el fin de predecir el período de estabilidad durante períodos prolongados.

Como ya se ha mencionado, la temperatura tiene una fuerte influencia en la degradación de los fármacos, y este fenómeno se utiliza para realizar estudios de estabilidad de los medicamentos.

La ecuación para describir la descomposición del fármaco del estudio a temperatura ambiente a partir de los valores obtenidos en las pruebas a altas temperaturas es la ecuación de Arrhenius:

$$\log k = \log A - \frac{Ea}{2,303\ RT} \qquad [23.20]$$

Por la representación lineal de log k vs. 1/T se obtiene la pendiente – (E*a* / 2,303) R a través del cual se puede calcular la energía de activación Ea. Mediante la extrapolación de la recta se puede predecir la estabilidad de un medicamento a temperatura ambiente mediante el cálculo del valor de k para la misma temperatura.

Para el uso de la ecuación 23.20 es necesario obtener los datos para diversos valores de temperatura, lo que hace el proceso muy largo. Un método simplificado es la estimación de la velocidad de degradación a temperatura ambiente; se utiliza cuando sólo existen dos valores de temperatura T_1 y T_2. Sustituyendo por T_1 y T_2, se obtiene:

$$log\left[\frac{k_2}{k_1}\right] = \frac{Ea}{2,303R}\left[\frac{T_2 - T_1}{T_2 T_1}\right] \qquad [23.21]$$

La aplicación de la ecuación de Arrhenius no se convierte en una representación gráfica lineal cuando suceden situaciones de degradación más complejas: diferentes mecanismos de degradación de diferentes temperaturas, evaporación de disolventes a temperaturas elevadas, cambio de viscosidad con la temperatura para sistemas dispersos son situaciones que no permiten el uso de la ecuación de Arrhenius para calcular la estabilidad de una formulación.

En la predicción de la vida útil de un medicamento también es necesario evaluar la estabilidad microbiológica, toxicológica y física, que no ha sido considerado en este capítulo.

NORMATIVAS ICH PARA LA ARMONIZACIÓN DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los requisitos para los estudios de estabilidad para asegurar la validez bajo ciertas condiciones de almacenamiento de nuevos fármacos y medicamentos se recogen en las normas ICH (International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Estas normas permiten armonizar los requisitos exigidos por la Unión Europea, Estados Unidos y Japón.

Estabilidad de la sustancia activa

Los estudios de estabilidad deben abordar tanto como sea posible para analizar las características químicas, físicas y microbiológicas de la sustancia activa.

Para la prueba de las normas de estabilidad ICH se recomienda realizar ensayos acelerados y pruebas a largo plazo, cuyos aspectos más relevantes se resumen a continuación:

1. Estudio de los tres lotes producidos a escala piloto que simula el proceso final en gran escala. El piloto representa 1/10 de la producción final.
2. El material de embalaje utilizado en las pruebas debe ser idéntico al de almacenamiento y distribución.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. Las condiciones de almacenamiento recomendadas son las siguientes:
   a. Pruebas aceleradas: 25 °C ± 2 °C/60% HR ± 5% durante un período mínimo de 6 meses.
   b. Pruebas a largo plazo: 40 °C ± 2 °C/75% HR ± 5% durante un período mínimo de un año.

   Las sustancias sensibles a la temperatura deben ser almacenadas a baja temperatura (que será la prueba a largo plazo de un año). La prueba acelerada se debe realizar durante 6 meses a una temperatura de 15 °C por encima de la temperatura utilizada en pruebas a largo plazo.
4. Cuando se detecten cambios significativos en las pruebas aceleradas, se pueden realizar pruebas en condiciones intermedias, tales como 30 °C ± 2 °C/60% HR ± 5%.
5. Las pruebas a largo plazo deben continuar más allá de 12 meses, lo que permite el estudio de las características de estabilidad de la sustancia activa. Tres lotes se pondrán a prueba en 3 meses durante el primer año y luego cada 6 meses.
6. Los estudios de estabilidad a largo plazo deben determinar el tiempo durante el cual la curva de degradación media se cruza el mínimo aceptable para un rango del 95%.
7. Los cambios significativos en condiciones intermedias o en las pruebas aceleradas indican una no conformidad con las especificaciones.

Estabilidad del producto terminado

El desarrollo del estudio de la estabilidad del producto terminado se basa en los resultados de las pruebas de la sustancia activa. En cuanto a las sustancias activas, las características estudiadas deben ser susceptibles de sufrir cambios durante el almacenamiento, y pueden afectar a la calidad, seguridad y eficacia de los productos. El siguiente es un resumen de los aspectos más importantes de las pruebas de estabilidad que se recomiendan:

1. Realización de ensayos acelerados y a largo plazo por lo menos de tres lotes de la misma formulación y la misma dosis de una producción a escala piloto para simular la producción a gran escala. El recipiente que se utilice debe ser comercializado.
2. Para estudiar el producto final se debe incluir también el análisis de las características físicas, organolépticas, microbiológicas y eficacia de conservantes que se consideran importantes para la caracterización de la estabilidad del producto.
3. Las condiciones de almacenamiento y períodos de tiempo para las pruebas de aceleración y largo plazo son similares a los considerados para el estudio de las sustancias activas. Sin embargo, hay consideraciones especiales para productos específicos, tales como suspensiones o emulsiones, que pueden sedimentar o formar aglomerados debido a las condiciones de almacenamiento. No son necesarias condiciones de alta humedad cuando las formulaciones se almacenan en recipientes como barrera permanente para la pérdida de agua (p. ej., en forma de soluciones o suspensiones).
4. Los cambios significativos detectados en las pruebas de aceleración implican la realización de los ensayos intermedios de 30 °C ± 2 °C/60% HR ± 5% durante 6 meses. Los cambios significativos se definen como:
   a. La pérdida de contenido de la sustancia activa del 5% del contenido inicial del lote.
   b. Cualquier producto de degradación que exceda el límite especificado.
   c. Exceder el pH determinado.
   d. Superación de las especificaciones de los perfiles de disolución para 12 cápsulas o comprimidos.
   e. Apariencia física o no conforme, como la separación de color, fase, la resuspensión, compresión y dureza.

Fotoestabilidad de la sustancia activa y producto terminado

Las normas ICH incluyen un archivo adjunto para la evaluación de fotoestabilidad de las sustancias activas y los productos terminados. La prueba de fotoestabilidad permite demostrar que la exposición de los productos a la luz no causa cambios significativos en las propiedades físicas o químicas:

1. El producto es irradiado por una fuente de luz que simula las condiciones de exposición en situaciones prácticas (luz diurna, luz fluorescente que se filtra a través del envase de vidrio). La temperatura debe mantenerse constante

para minimizar sus efectos sobre la posible degradación.

2. En un principio, las sustancias activas son sometidas a estudios forzados, es decir, condiciones extremas, para evaluar la fotosensibilidad en general. Se deben utilizar recipientes de vidrio. En la segunda fase se llevan a cabo pruebas de confirmación para determinar el manejo y las precauciones de embalaje. Estas pruebas se llevan a cabo bajo un uso normal del producto.
3. Se analiza el producto terminado de forma secuencial en el producto directamente expuesto a la luz en el envase primario y envase secundario.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 24

Normas de correcta fabricación de medicamentos

Fernando Caro Cano

INTRODUCCIÓN: ESTRUCTURA GENERAL DE UN LABORATORIO FARMACÉUTICO

Todo laboratorio farmacéutico tiene una estructura organizativa formada por departamentos. Al frente del laboratorio se encuentra una Dirección General, responsable última del buen funcionamiento del laboratorio y de la que dependen los diversos departamentos.

Departamento de operaciones industriales (producción y fabricación, entre otras, dependiendo del laboratorio)

De este departamento depende la fabricación propiamente dicha de los medicamentos en el laboratorio. Dentro de este departamento pueden existir las áreas siguientes:

1. *Producción* (formulación, envasado, acondicionado): realizan la fabricación de los medicamentos por formas farmacéuticas, o de medicamentos estériles.
2. *Logística:* se encarga del aprovisionamiento de materias primas y materiales, expedición y distribución de los medicamentos. Dentro de esta área están las siguientes subáreas:
   a. *Compras:* realiza la compra de las materias primas y materiales.
   b. *Almacén:* realiza el almacenamiento de los diversos materiales y productos y la gestión interna de estos.
   c. *Planificación:* realiza la planificación de las necesidades de compras en fabricación para el abastecimiento de los almacenes distribuidores.
   d. *Distribución:* realiza la gestión de distribución de los medicamentos.
3. *Ingeniería y mantenimiento:* se encarga de todo lo relacionado con construcciones y mantenimiento de edificios, instalaciones y servicios, mantenimiento y calibración de equipos, etc.

Departamento de garantía de calidad

Es el responsable de la calidad de los productos fabricados. Consta a su vez de varias áreas:

1. *Garantía de calidad:* es la responsable del cumplimiento de las «Normas de correcta fabricación» en todo el laboratorio, realiza las autoinspecciones, las validaciones, la formación del personal, etc.
2. *Control de calidad:* es el responsable de comprobar la calidad de materias primas, materiales, producto intermedio, a granel y producto terminado.

Departamento de recursos humanos

Lleva todos los temas relacionados con el Personal (selección, descripción de puestos de trabajo, promoción, nóminas, horarios, vacaciones, etc.).

Departamento financiero

Lleva todo el tema del control financiero (contabilidad, tesorería, auditoría legal, ofimática, etc.).

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Departamento comercial

Lleva las áreas de:

1. *Marketing:* promoción de los medicamentos, estudios de mercado.
2. *Ventas:* venta de los medicamentos (visita médica, visita a farmacias, etc.).

Departamento médico

Lleva las áreas de:

1. *Registros:* lleva los temas relacionados con el registro de medicamentos, relaciones institucionales, etc.
2. *Ensayos clínicos:* pruebas clínicas relacionadas con el registro de nuevos medicamentos.
3. *Farmacovigilancia:* control y registro de efectos secundarios, reacciones adversas, etc., de los medicamentos en el mercado, envío de los informes periódicos de seguridad, etc.

Departamento de investigación y desarrollo

Lleva la investigación de nuevos principios activos, nuevas formas farmacéuticas:

1. *Desarrollo farmacéutico:* es el responsable de nuevas formulaciones, procesos, desarrollo, puesta a punto e implantación.
2. *Investigación:* realiza los ensayos farmacológicos, toxicológicos y galénicos de los nuevos productos a registrar.

Estos, con ligeras diferencias según los laboratorios, son los departamentos principales en un laboratorio farmacéutico.

GARANTÍA DE CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS

La industria farmacéutica está sometida a unas exigentes normas de calidad para realizar el desarrollo, la fabricación y el control de los medicamentos.

La calidad en los laboratorios farmacéuticos está regulada por las «Normas de correcta fabricación» (NCF) (en inglés, Good Manufacturing Practices [GMP]). Las NCF surgieron como una necesidad para conseguir que las características esenciales del medicamento se cumplan en cada unidad de lote fabricado.

Se puede decir que las NCF comienzan a salir a la luz cuando se industrializa la fabricación de medicamentos. Antes se hacían «según arte» en las oficinas de farmacia. En 1906 se crea la FDA (Food and Drug Administration) en Estados Unidos, y en 1938, a raíz de intoxicaciones por ingestión de un elixir de sulfonilamida con dietilenglicol, la FDA exige comprobar la seguridad de los medicamentos.

A raíz de los efectos secundarios de la talidomida y otras intoxicaciones por contaminación cruzada, la FDA, en 1962, promueve las NCF.

El origen de estas normas se encuentra en el año 1963, en Estados Unidos, con la aparición de las «Good Manufacturing Practices» (GMP), editadas por la FDA, aplicándose luego en distintos países del mundo occidental.

En el año 1971 la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció que las NCF debían adoptarse como de obligado cumplimiento.

El establecimiento en España de las NCF fue en 1985 por Orden de 19 de abril de 1985. En enero de 1992, al entrar España en la Comunidad Económica Europea (CEE), se adoptan las normativas europeas con el objetivo de que se cumpla la libre circulación de medicamentos, con lo que se acoge la Guía de Correcta Fabricación de la Unión Europea (UE).

Esta edición procede de que en 1991 se adoptan dos directivas que establecen los principios y directrices de las NCF para medicamentos:

- Medicamentos de uso humano (Directiva 91/356/CEE).
- Medicamentos de uso veterinario (Directiva 91/412/CEE).

Por lo tanto, esta de 1992 era realmente la segunda edición de las NCF de la UE que incluía 12 anexos complementarios. La primera era de 1989, y tenía un único anexo sobre la fabricación de medicamentos estériles. La tercera edición es de 1999, e incluye 14 anexos, la cuarta de 2002, e incluye 17 anexos, y la quinta; y de momento última, es de 2008, e incluye 20 anexos.

La guía se divide en 9 capítulos. Cada capítulo se basa en un principio que subraya los objetivos de calidad, y se desarrolla con un texto detallado en artículos, que son los siguientes:

1. Gestión de calidad.
2. Personal.
3. Locales y equipos.
4. Documentación.
5. Producción.

6. Control de calidad.
7. Fabricación y análisis por contrato.
8. Reclamaciones y retirada de productos.
9. Autoinspección.

Y los 20 anexos de la vigente edición (5.ª edición, 2008) son:

- Anexo 1: Fabricación de medicamentos estériles.
- Anexo 2: Fabricación de medicamentos biológicos para uso humano.
- Anexo 3: Fabricación de radiofármacos.
- Anexo 4: Fabricación de medicamentos veterinarios distintos de los medicamentos veterinarios inmunológicos.
- Anexo 5: Fabricación de medicamentos inmunológicos veterinarios.
- Anexo 6: Fabricación de gases medicinales.
- Anexo 7: Fabricación de medicamentos a base de plantas medicinales.
- Anexo 8: Toma de muestras de materiales de partida y acondicionamiento.
- Anexo 9: Fabricación de líquidos, cremas y pomadas.
- Anexo 10: Fabricación de medicamentos en aerosol.
- Anexo 11: Sistemas informatizados.
- Anexo 12: Uso de radiaciones ionizantes en la fabricación de medicamentos.
- Anexo 13: Fabricación de medicamentos en investigación.
- Anexo 14: Fabricación de medicamentos derivados de sangre o plasma.
- Anexo 15: Cualificación y validación.
- Anexo 16: Liberación de lotes y personal cualificado.
- Anexo 17: Liberación paramétrica.
- Anexo 18: Guía ICH de NCF para API.
- Anexo 19: Muestras de referencia y muestras de retención.
- Anexo 20: Gestión de riesgos de calidad.

Contiene también un glosario de términos.

Sistema de garantía de calidad

El capítulo 1 de las NCF trata específicamente sobre la Gestión de Calidad, que desarrollamos a continuación.

La guía de NCF de la UE garantiza que todos los medicamentos fabricados en la UE están fabricados por fabricantes autorizados, que son inspeccionados regularmente para comprobar su cumplimiento. Los medicamentos fabricados están sometidos a un sistema de autorización de comercialización, bien sea europeo, o bien nacional. El titular de una autorización debe asegurar que los medicamentos que fabrica:

- Son adecuados al uso previsto.
- Cumplen los requisitos de la autorización de comercialización.
- No presentan riesgos por defectos en:
  - Seguridad.
  - Calidad.
  - Eficacia.

El logro de este objetivo es responsabilidad de la dirección del laboratorio. Para conseguir este objetivo es necesaria la existencia de un Sistema de Garantía de Calidad que incorpore las NCF, el Control de Calidad y la Gestión de Riesgos para la Calidad.

La garantía de calidad se puede definir de la siguiente manera (PIC, 1990): «Es la suma total de actividades organizadas con el objetivo de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto».

Este sistema debe estar documentado, normalmente a través de un *Manual de Calidad*, y debe controlarse su eficacia. Además, debe asegurar que:

1. Los medicamentos se diseñan y desarrollan de acuerdo a las NCF.
2. Las operaciones de producción y control se describen claramente y se adoptan las NCF.
3. Las responsabilidades de la dirección se especifican claramente.
4. Se toman las medidas oportunas para que la fabricación, suministro y utilización de materias primas y materiales de acondicionamiento sean correctos.
5. Se llevan a cabo los controles necesarios sobre los productos intermedios, así como los controles en proceso y validaciones.
6. El producto terminado se fabrica y controla adecuadamente según procedimientos definidos.
7. Ningún medicamento se suministra sin que previamente una persona cualificada haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado según los requisitos establecidos en la autorización de comercialización y cualquier otra disposición

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

relativa a la producción, control y liberación de medicamentos.

8. Se adoptan medidas satisfactorias que garantizan, en la medida de lo posible, que los productos se almacenan, distribuyen y, posteriormente, se manejan de tal modo que la calidad se mantiene íntegra durante el período de validez.
9. Existe un procedimiento de autoinspecciones y/o de auditorías de calidad que evalúa regularmente la eficacia y aplicación del Sistema de Garantía de Calidad.

APLICACIÓN DE LAS NORMAS DE CORRECTA FABRICACIÓN

Después de esta introducción al Sistema de Garantía de Calidad, más que comentar capítulo a capítulo las NCF, lo cual llevaría a una repetición de estas, pudiendo disponer de ellas a través de las publicaciones comentadas, quisiéramos en este capítulo hacer una presentación integrada de estas, comentando los puntos principales y dando una visión desde la industria de cómo se encajan en un laboratorio farmacéutico.

Para conseguir la calidad buscada de los medicamentos fabricados, las NCF se aplican a tres niveles (fig. 24.1):

1. Proveedores.
2. Planta de fabricación.
3. Almacenes de distribución y farmacias.

Proveedores

Los proveedores de materiales (principios activos, excipientes y material de acondicionamiento) deben ser previamente aprobados. Para su aprobación serán visitados por personal experto del laboratorio (normalmente del Departamento de Garantía de Calidad) que verifique que cumplen las NCF y que trabajan en condiciones de conseguir que un producto cumpla los requerimientos del laboratorio en cuanto a calidad.

El personal que visita lleva un cuestionario que le sirve para evaluar el Sistema de Garantía de Calidad que debe tener el proveedor implantado. Este estará basado en las exigencias contenidas en el anexo 18 («Requisitos básicos para las sustancias activas usadas como materiales de

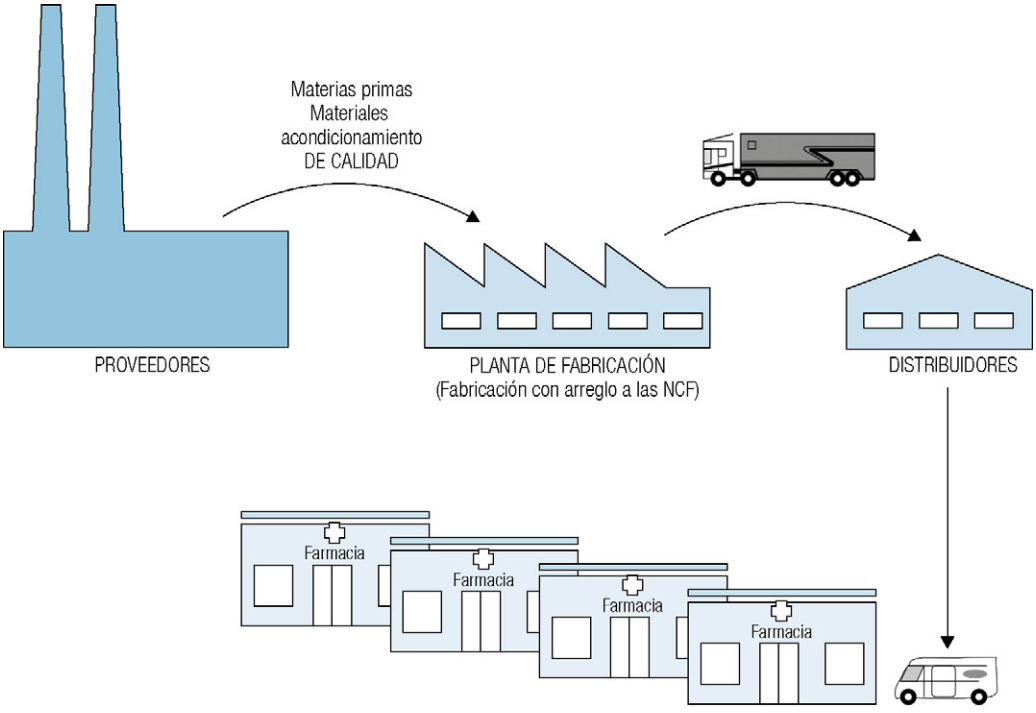


FIGURA 24.1 Esquema que ilustra los tres niveles en los que se aplican las «Normas de Correcta Fabricación» (adaptado de la guía «*Las GMP Ilustradas*» editada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – A.E.F.I.).

partida») en el caso de ser proveedor de sustancias activas para el laboratorio. Para los proveedores de excipientes se aplican cuestionarios similares. Si es un proveedor de material de acondicionamiento, se realiza un cuestionario específico para este material.

Una vez visitado y cumplimentado el cuestionario se emite un informe y una evaluación del proveedor. Si es positiva, podrá entrar a formar parte de los proveedores aprobados, y se podrá validar él mismo si, tras recibir varias partidas de este, se comprueba que el material cumple las especificaciones establecidas por el laboratorio.

Una vez validado se puede establecer reducir el nivel de toma de muestras, tal como establece el anexo 8 «Toma de muestras de materiales de partida y acondicionamiento».

Si, en cambio, la valoración es negativa o las muestras posteriores no cumplen, se dará la calificación de material rechazado, y no podrá formar parte de los proveedores aprobados hasta que no se corrijan las deficiencias y sea aprobado mediante un informe positivo.

Planta de fabricación

Las NCF se aplican en la planta de fabricación fundamentalmente en cuatro campos:

1. Materiales de partida y de acondicionamiento.
2. Personal.
3. Instalaciones y equipos.
4. Documentación.

Controlando estos cuatro aspectos se tiene controlada la calidad dentro de la planta de fabricación (ver fig. 24.2).

MATERIALES DE PARTIDA Y DE ACONDICIONAMIENTO

Son los componentes del producto terminado final:

- Materiales de partida (capítulo 5, puntos 5.25-5.34 de las NCF):
  - Principios activos.
  - Excipientes.
- Materiales de acondicionamiento (capítulo 5, puntos 5.40-5.43 de las NCF):
  - Primarios.
  - Secundarios.

Todos estos deben recibirse de proveedores aprobados, como se ha comentado anteriormente. Las principales operaciones que se realizan con estos son las siguientes.

Recepción

En esta se comprueba que el material que se recibe se corresponde con una orden de compra solicitada anteriormente por el Departamento de Compras.

Una vez comprobado, se revisa que el envase viene en buenas condiciones, en caso contrario no se admitirá. Se identifica el recipiente con los datos de nombre del material, proveedor, número de lote del fabricante y número de código interno de la compañía.

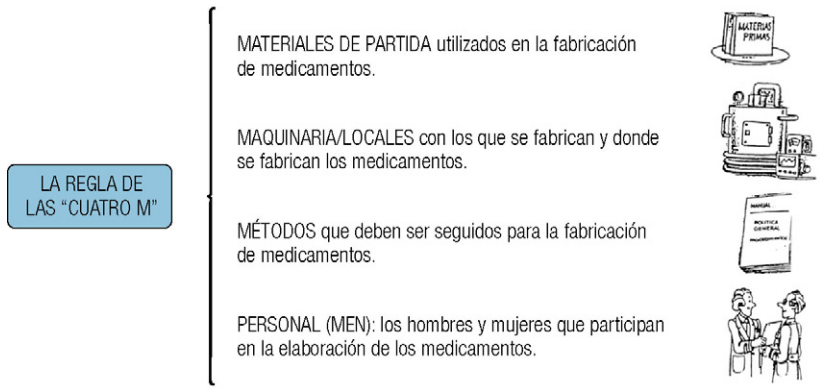


FIGURA 24.2 Esquema de la regla de las 4 M de calidad (adaptado de la guía *Las GMP Ilustradas* editada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – A.E.F.I.).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Muestreo

Las exigencias en cuanto al muestreo están recogidas en el anexo 8 («Toma de muestras de materiales de partida y de acondicionamiento»), y en los puntos 6.11 y 6.14 del capítulo 6, que se refiere a Control de Calidad.

La muestra debe ser representativa del material a analizar y debe hacerse en condiciones en que no se ponga en peligro la calidad del material, normalmente en una zona de muestreo habilitada para tal fin.

En el caso de materiales de partida, se hace bajo flujo laminar y con extracción de polvos dentro de un área limpia.

Cuarentena-aprobado-rechazado

El material se almacena en cuarentena (física o informática) hasta que Control de Calidad lo apruebe y pueda ir a parar al almacén de aprobado (físico o informático). A partir de ese momento estará disponible para poder utilizarse en las órdenes de fabricación donde intervenga como componente.

Si fuera rechazado, pasará a un almacén de rechazado (físico o informático) para su devolución al proveedor o destrucción.

Un capítulo aparte dentro de esta área de materiales es el *agua*, que es el material más utilizado como componente en la industria farmacéutica.

Es un material producido en laboratorio como excipiente de formas no parenterales (agua purificada) o parenterales (agua para inyectables), o como elemento de lavado (agua de red para lavado y agua purificada o inyectable para el aclarado final).

El laboratorio debe disponer de una instalación de producción de agua que debe validarse inicialmente y luego monitorizarse de forma continua para comprobar que sigue manteniendo las especificaciones en el tiempo.

PERSONAL

Está desarrollado en el capítulo 2 de las NCF. La base fundamental para el desarrollo de las NCF es el personal, que debe tener la cualificación adecuada y el conocimiento de sus responsabilidades y funciones.

Debe existir un organigrama con detalle de las personas responsables de los diferentes departamentos. Para las tareas de calidad, las personas fundamentales son:

- *Persona cualificada (QP o PC)*: en el caso español se concreta en el Director Técnico de Laboratorio. Debe cumplir las tareas descritas en el artículo 51 de la Directiva 2001/83/CE y en el artículo 55 de la Directiva 2001/82/CE.
- Este Director Técnico debe garantizar que cada lote se ha producido, ensayado y comprobado de acuerdo a la autorización de comercialización.
- *Responsable de Producción*: es el responsable de todas las operaciones de fabricación del medicamento.
- *Responsable de Control de Calidad*: es el responsable de realizar los controles a materias primas, material de acondicionamiento, productos intermedios y producto terminado.

  Ambos deben ser independientes, y estar bajo la supervisión del Director Técnico.

Podrán existir también, según la estructura del laboratorio, otras personas responsables de otros departamentos relacionados, como Garantía de Calidad, Almacén, Ingeniería y Mantenimiento, Planificación, etc., así como de otros departamentos no relacionados con la fabricación y control de los medicamentos (Finanzas, Personal, Marketing y Ventas, etc.).

Para el personal clave en la calidad debe existir una descripción del puesto de trabajo. Todo el personal de los diferentes departamentos de fabricación tendrá la formación y experiencia necesaria para desarrollar su puesto de trabajo.

Estos conocimientos deben ser permanentemente actualizados mediante programas de formación. Para ello debe darse un entrenamiento a todos los niveles y se establecerá un programa de entrenamiento, especialmente a los operarios de nueva contratación, y a todos los demás, una formación continuada.

De esta formación se guardarán archivos que sirvan para documentar la formación recibida en base a la cual se certificará al personal como válido para su puesto de trabajo.

Todo el personal tendrá un buen estado de salud, para lo que hará revisiones periódicas de comprobación. En caso de sufrir enfermedades infectocontagiosas no podrá participar en procesos de producción. Además, el personal debe realizar una buena higiene personal, y llevar una vestimenta adecuada a las misiones encomendadas, y que no comprometa la calidad del medicamento. Tampoco podrá comer, beber, fumar, masticar chicle, etc., en las áreas de producción.

INSTALACIONES Y EQUIPOS

Los locales deben emplazarse, diseñarse, construirse y mantenerse de forma conveniente a las operaciones que se deban realizar.

Su disposición y diseño deben estar encaminados a:

- Minimizar riesgos de errores.
- Permitir una limpieza y mantenimiento efectivo.
- Evitar las contaminaciones cruzadas, la acumulación de polvo y, en general, cualquier efecto negativo sobre la calidad de los productos.

Espacio

Las instalaciones deben estar diseñadas y construidas para proveer de espacio adecuado a las diferentes actividades a realizar de producción, almacenamiento y control de calidad de los medicamentos.

Además, habrá suficiente separación entre las distintas actividades para impedir la mezcla y contaminación cruzada, así como la confusión de operaciones. El espacio adecuado permitirá una colocación ordenada del material a utilizar, equipos, etc.

Diseño

Los edificios deben estar convenientemente alumbrados, ventilados y con la temperatura y humedad controlada, de forma que las condiciones no afecten a la calidad de los medicamentos. Deben permitir un flujo de materiales y personal para un trabajo eficiente y una comunicación y supervisión efectiva.

Mantenimiento

Los locales serán regularmente limpiados y revisados. Tales operaciones no deben afectar negativamente a los productos fabricados. Estas operaciones se harán de acuerdo a procedimientos escritos y aprobados. Se deberán proteger también contra la entrada de insectos, roedores, etc.

Seguridad

El acceso al laboratorio debe estar restringido al personal autorizado y las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben ser lugar de paso para el personal que no trabaje en estas.

Zona de almacén

Los almacenes deben contar con una serie de instalaciones para realizar su trabajo:

1. *Zona de recepción.* Donde se recibe la mercancía del proveedor, se revisa y se identifica adecuadamente. Debe estar diseñada de forma que se protejan de las inclemencias del tiempo los materiales y productos, así como permitir su limpieza, si fuera necesario, antes de su almacenamiento.
2. *Zona de cuarentena.* Cuando se haga en una zona separada, debe estar claramente identificada y su acceso restringido al personal autorizado. En esta zona es donde los materiales de partida o acondicionamiento permanecen hasta que Control de Calidad emite una decisión de aprobación o rechazo.
3. *Zona de muestreo.* Debe existir una zona separada para el muestreo de materiales de partida y este debe hacerse de forma que se evite la contaminación cruzada.
4. *Zona de aprobados.* Donde los materiales de partida y de acondicionamiento permanecen hasta que van a ser utilizados en alguna orden de producción o despacho. Los materiales de partida muy activos deben almacenarse en una zona segura.

   Los materiales impresos de envasado se consideran de importancia crítica y deben almacenarse de forma segura.

   Los almacenes pueden ser físicos, separados según las distintas categorías de materiales y productos; o pueden ser caóticos, donde un sistema informático es el que regula el estado de los materiales o productos (cuarentena, aprobado, rechazado) y el tipo de material (de partida, de acondicionamiento) o producto (intermedio, a granel, terminado) y están todos en un «aparente» desorden en el almacén. Este almacén caótico debe dar al menos la misma seguridad que el almacén físico convencional.
5. *Zona de rechazados.* Donde se almacenan los materiales y productos que han sido rechazados por Control de Calidad hasta que son destruidos o devueltos al proveedor.
6. *Zona de despacho.* Donde se prepara el producto terminado para su distribución a los almacenes farmacéuticos o farmacias. También estará protegido de las inclemencias del tiempo.

Zonas de producción

Las zonas de producción deben estar aisladas del exterior. Para aquellos medicamentos que sean especiales por ser muy sensibilizantes (penicilinas)

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

o preparados biológicos (microorganismos vivos, vacunas, etc.) o especialmente activos (hormonas, citotóxicos, etc.) o productos no farmacéuticos (plaguicidas, herbicidas, etc.) no se fabricarán en las mismas instalaciones que los otros medicamentos no especiales y tendrán instalaciones independientes para evitar la contaminación cruzada.

Las salas deben disponerse de forma que las operaciones se hagan en un orden lógico y con arreglo a los niveles requeridos de limpieza.

Las salas deben ser amplias, de forma que el equipo se pueda colocar adecuadamente y se minimice el riesgo de confusión, se evite la contaminación cruzada y se disminuya el riesgo de omisión o ejecución errónea de cualquier fase.

Capítulo especial merecen las instalaciones destinadas a fabricar productos estériles que se tratan específicamente en el anexo 1 de las NCF.

Las salas en las que pueda haber materiales de partida o acondicionamiento y productos intermedios o a granel expuestos al ambiente (zonas de formulación y envasado primario) deben tener las superficies de paredes, suelos y techos lisas, que no liberen partículas, con esquinas redondeadas, y que sean de fácil limpieza y desinfección.

Las conducciones, puntos de luz y ventilación y otros servicios deben diseñarse de forma que se evite la creación de recovecos difíciles de limpiar.

En la medida de lo posible, los equipos deben tener acceso desde el exterior de las zonas de fabricación para las operaciones de mantenimiento.

Los desagües tendrán tamaño adecuado y tendrán sumidero con sifones. La ventilación de las zonas ha de ser eficaz, con instalaciones adecuadas para el control del aire (temperatura, humedad, filtración) según los productos que se fabriquen.

La pesada de materiales de partida debe realizarse en una zona separada y diseñada para esta operación. Debe estar dotada de vestuario para cambio de vestimenta, área de lavado del material y área de pesada con filtración de aire y extracción de polvo (cabina de pesadas).

En los casos en los que se produzca polvo (zona de muestreo, zona de pesadas, operaciones de fabricación), se tomarán las medidas para captarlo y evitar la contaminación cruzada y facilitar la limpieza.

Los locales en los que se acondicionen medicamentos deben estar dispuestos a continuación de las zonas de envasado, de tal manera que se eviten confusiones y la contaminación cruzada.

Las zonas de producción deben estar bien iluminadas, especialmente donde se hagan controles visuales en línea.

Zonas de control de calidad

Los laboratorios de Control de Calidad deben estar separados de las zonas de Producción, especialmente si se controlan productos biológicos, microbiológicos, o radioisótopos, que tendrán requisitos especiales.

Deben estar diseñados para que se adecuen a las operaciones a realizar. Debe haber el suficiente espacio para evitar confusiones, contaminación cruzada y para el almacenamiento de muestras y archivos.

Deben tener una buena iluminación para realizar un trabajo de control adecuado. Deben tener también diferentes apartados para realizar los trabajos necesarios: químicos, microbiológicos, de instrumentación, etc.

Tendrán instalaciones con extracción para el trabajo con gases y vapores tóxicos y también salas separadas para proteger los elementos sensibles de vibración (balanzas, etc.), de interferencias eléctricas, humedad, etc.

Zonas auxiliares

Las salas de descanso y comedores deben estar separadas de las demás áreas. Los vestuarios, lavabos y servicios sanitarios deben ser de fácil acceso, adecuados al número de usuarios y no deben estar en comunicación directa con las zonas de producción y almacenamiento.

Los talleres de mantenimiento deben estar separados de las zonas de producción en la medida de lo posible. Las herramientas y piezas se conservarán en cajones o espacios reservados a tal fin.

Las áreas destinadas a albergar animales deben estar aisladas de las demás áreas, con instalaciones independientes de aire y con entrada aparte.

Equipo

Se refiere al equipo que interviene en la fabricación de los medicamentos y que, por lo tanto, tiene relación con la calidad de estos.

Debe estar diseñado, emplazado y mantenido de forma que se adecue a su uso previsto.

Deben ser materiales inertes, que no reaccionen con los productos que se operan en ellos y que no afecten a su calidad y pureza.

Debe estar diseñado para que sea fácil de limpiar, sin recovecos o puntos inaccesibles. Todos deben limpiarse con un procedimiento que especifique su limpieza, incluyendo los materiales de limpieza necesarios para ello, teniendo en cuenta que se realice de forma que no queden restos o sean fuente de contaminación del producto.

El equipo debe instalarse de forma que se evite todo riesgo de error o contaminación. Para las operaciones de producción y control debe disponerse de balanza y equipos de medición con escalas y precisión adecuadas.

El equipo de medición deberá comprobarse y calibrarse a intervalos definidos según métodos adecuados, y estas pruebas deben archivarse.

El equipo defectuoso debe retirarse de las zonas de producción o al menos identificarse como tal.

Todo el equipo será mantenido de forma eficaz, para lo cual será revisado periódicamente según un plan preestablecido. En esta revisión se calibrarán los instrumentos que lo requieran, se registrará esta calibración, así como otras revisiones o apuntes realizados.

Todo el equipo que pueda afectar a la calidad del producto debe ser cualificado previamente para asegurar que el proceso que realiza lo hace de acuerdo a los estándares establecidos. El equipo crítico será, además, periódicamente revalidado, para comprobar que sigue manteniendo sus características con el tiempo. Además, se revalidará cualquier modificación sustancial que pueda afectar al comportamiento del equipo.

Servicios

Los servicios comprenden el suministro de líquidos (agua), vapores (limpio o sucio), gases (nitrógeno, aire comprimido, etc.), aire acondicionado y energía necesarios para el correcto trabajo en la zona de fabricación.

Las conducciones de cada uno de ellos deben estar rotuladas e identificadas, incluso con la dirección de flujo.

Todos estos servicios deben ser suministrados con una calidad especificada según el uso que se va a hacer de ellos. Todos deben ser regularmente mantenidos y controlados, para que se cumplan las calidades y que no se tenga peligro de que se afecte el producto.

Especialmente para el agua (de las calidades con las que se trabaje: purificada, para inyectables, etc.) se deben controlar los límites químicos y microbiológicos de forma continua para su control y mantenimiento, especificando en procedimientos escritos, y que a su vez que establezcan las medidas a tomar en caso de superar los límites establecidos.

DOCUMENTACIÓN

Una buena documentación constituye una parte fundamental del Sistema de Garantía de Calidad. La documentación debe estar escrita claramente, de forma que se evite toda ambigüedad, y así se evitan los errores propios de la comunicación oral y permite poder seguir la historia de los lotes fabricados (ver fig. 24.3).

La documentación empleada en los laboratorios farmacéuticos es la siguiente:

- Especificaciones.
- Fórmula patrón.
- Método patrón.
- Instrucciones de acondicionamiento.
- Protocolos de fabricación.
- Procedimientos.

Debe haber un sistema de gestión de la documentación. Estos documentos deben diseñarse, prepararse, revisarse y distribuirse adecuadamente y deben ajustarse a lo aprobado en la autorización de comercialización.

Deben ser aprobados, firmados y fechados por las personas autorizadas y adecuadas. Se debe asegurar que no se introducen errores en los documentos que se reproduzcan.

Los documentos deben revisarse periódicamente y mantenerse actualizados.

Los documentos revisados deben gestionarse de tal forma que se evite la utilización de documentos ya sustituidos.

Los documentos no deben ser manuscritos, pero cuando necesiten la introducción de datos, estos deben escribirse a mano, con letra clara, legible e indeleble. También pueden requerir la introducción de fecha y firma, que deben hacerse igualmente de forma clara y en el momento que se requiere, y no *a posteriori*.

Cualquier modificación que se haga debe fecharse y firmarse por la persona responsable, y la modificación no debe impedir la lectura del dato inicial. En su caso, y si es necesario, se pondrá la causa de la modificación.

Especificaciones

Las especificaciones describen de forma detallada los requisitos que deben cumplir los

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

FIGURA 24.3 Esquema de los principales tipos de documentos incluidos en la documentación de un lote (adaptado de la guía *«Las GMP Ilustradas»* editada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – A.E.F.I.).

productos o materiales utilizados u obtenidos durante la fabricación. Sirven como base para la evaluación de la calidad.

Debe disponerse de especificaciones autorizadas y fechadas adecuadamente de:

- Materiales de partida.
- Materiales de acondicionamiento.
- Productos intermedios o a granel (cuando corresponda).
- Productos terminados.

Su contenido específico está contenido en los puntos 4.11 y 4.13 de las NCF.

Fórmula patrón

Establece todos los materiales de partida utilizados en un lote estándar de producto. Su contenido está establecido en el punto 4.14 de las NCF. Debe existir una fórmula patrón autorizada para cada producto que se fabrique.

Método patrón

Establece todas las operaciones de elaboración de un lote estándar de producto. Su contenido está especificado en el punto 4.15 de las NCF. Debe existir un método patrón autorizado para cada producto.

La fórmula y el método patrón pueden combinarse para formar un solo documento.

Instrucciones de acondicionamiento

Establece todas las operaciones de acondicionamiento de un lote estándar de producto terminado. Debe haber instrucciones autorizadas oficialmente para cada producto, tamaño y tipo de envase. Su contenido está especificado en el punto 4.16 de las NCF.

Protocolos de fabricación

Los protocolos recogen la historia de cada lote de producto, incluyendo toda la información relevante que pueda afectar a la calidad del producto.

Debe conservarse un protocolo de producción de cada lote que se elabore, basado en las partes importantes de la fórmula patrón, el método patrón y las instrucciones de acondicionamiento.

Los protocolos deben realizarse y completarse en el momento en que se lleve a cabo su actividad y de forma que puedan seguirse todas las actividades significativas relativas a la fabricación.

Este protocolo nos permite, en caso de reclamación, reconstruir toda la historia del lote con posterioridad, y la revisión de ésta puede ayudar a resolverla.

Su contenido está recogido en los puntos 4.17 y 4.18 de las NCF. Los protocolos deben conservarse hasta al menos un año después de la fecha de caducidad del producto terminado (fig. 24.4).

FIGURA 24.4 Esquema que ilustra la necesidad de conservar la documentación para su posible revisión y recuperación posterior (adaptado de la guía *«Las GMP Ilustradas»* editada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – A.E.F.I.).

Debe comprobarse la exactitud de los datos que sean registrados por medios electrónicos o de otro tipo fiable.

Si se manejan medios electrónicos de tratamiento de datos por ordenador, estos sólo podrán ser introducidos o modificados en el ordenador por personas autorizadas, y quedarán registrados.

El acceso se restringirá con el uso de contraseñas, y su resultado debe comprobarse. Los archivos de lotes conservados electrónicamente deben conservarse mediante copias de seguridad y se

FIGURA 24.5 Personas y departamentos implicados en la consecución del objetivo de la CALIDAD dentro de un laboratorio farmacéutico (adaptado de la guía *«Las GMP Ilustradas»* editada por la Asociación Española de Farmacéuticos de la Industria – A.E.F.I.).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

debe poder acceder a éstos de forma fácil durante el período de conservación.

Más información sobre este punto se puede encontrar en el anexo 11 de las NCF «Sistemas informatizados».

Procedimientos

Indican la forma de realizar ciertas operaciones necesarias para garantizar la calidad de un producto, tales como vestimenta, limpieza, muestreo, etc.

Todos los aspectos que componen la fabricación de un producto deben estar determinados en procedimientos normalizados de trabajo o PNT, de tal forma que nada quede a la improvisación y que todos los productos se hagan de la forma aprobada, que garantizará la calidad final del producto.

Según el área en que se aplican, los procedimientos pueden dividirse en:

- Procedimientos de Almacén.
- Procedimientos de Producción.
- Procedimientos de Control de Calidad.
- Procedimientos de Garantía de Calidad.
- Procedimientos de Ingeniería y Mantenimiento.

Almacenes de distribución y farmacias

Una vez que el producto ha salido del laboratorio y llega a los almacenes de distribución y farmacias, ya la responsabilidad del producto corresponde a los Directores Técnicos de estos. Lo que sí se debe controlar es que el almacenamiento y la distribución se realice en las debidas condiciones, como hemos comentado anteriormente.

COLOFÓN

En el presente capítulo se ha intentado dar una idea general de todos los aspectos generales que se han de tener en cuenta en el laboratorio desde el punto de vista de la calidad y cómo todos son necesarios en la consecución de esta (fig. 24.5).

CAPÍTULO 25

Materias primas de uso farmacéutico

Antonio Boix Montañés

REQUISITOS DE CALIDAD DE LAS MATERIAS PRIMAS DE USO FARMACÉUTICO: FARMACOPEAS

La calidad de las materias primas de uso farmacéutico está regulada oficialmente con el objetivo de garantizar el empleo seguro de los medicamentos.

En los países europeos, la legislación nacional sobre la calidad del medicamento viene fuertemente complementada por la de la Unión Europea. En este ámbito, cabe distinguir dos organismos relevantes:

- Agencia Europea del Medicamento (EMA), que establece las directivas para el Registro del Medicamento a nivel internacional dentro de la UE.
- Dirección Europea de la Calidad del Medicamento (EDQM), organismo del Consejo de Europa del que emana la gestión de la farmacopea.

De entre toda la normativa existente destaca el uso preceptivo de la farmacopea, que es un compendio en permanente actualización de informaciones, generales y monográficas, sobre la calidad de las materias primas utilizadas en la elaboración de medicamentos de uso humano y veterinario.

Sus contenidos están pensados para responder a las necesidades de:

- Las autoridades sanitarias.
- Los servicios encargados del control de calidad de medicamentos y materias primas.
- Los fabricantes de materias primas y medicamentos.

Es por ello que la elaboración y aprobación de las monografías de materias primas y otros textos se efectúa mediante un proceso basado en la colaboración científica entre los miembros de los diversos grupos de expertos y equipos de trabajo provenientes de la industria, los centros académicos, las autoridades sanitarias y los científicos de los laboratorios oficiales. Asimismo, es esencial que la información sea actualizada para mantener el desarrollo de productos, el progreso científico y los requisitos reglamentarios.

Las primeras farmacopeas españolas datan del siglo XVI. En la actualidad, desde la adhesión de España en 1987 al tratado sobre una farmacopea europea, la Real Farmacopea Española contiene la transposición directa de todos los contenidos de la Farmacopea Europea (que se publica cada tres años con tres suplementos cada año), y además algunas monografías peculiares españolas. Desempeña una función especial en los procesos reguladores, siendo su texto de obligado cumplimiento o de aplicabilidad obligatoria en la preparación de expedientes para la autorización de la comercialización de medicamentos. En la actualidad está vigente la cuarta edición de la Real Farmacopea, que se corresponde con la sexta edición de la Farmacopea Europea. Las monografías europeas (unas 3.200 específicas y 330 generales), junto con otros textos aludidos, son aplicables en los 27 estados miembros que forman la UE.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

La información contenida en la monografía de una materia prima farmacéutica se estructura en los siguientes capítulos:

1. Descripción y características.
2. Identificación.
3. Ensayos.
4. Valoración.
5. Etiquetado.

ARMONIZACIÓN INTERNACIONAL DE REQUISITOS DE CALIDAD DE MATERIAS PRIMAS

En la actualidad, es muy necesario disponer de métodos y normas válidos para los diferentes ámbitos internacionales. Para armonizar contenidos entre diferentes farmacopeas existe el «grupo de discusión de las farmacopeas» (PDG), en el que participan la Farmacopea Europea (Ph. Eur.), la Farmacopea Japonesa (PJ) y la Farmacopea de Estados Unidos (USP), de modo que la conformidad de una materia prima mediante una de ellas suponga que se habría obtenido el mismo resultado utilizando el capítulo equivalente de cualquiera de las otras.

Algunos métodos generales armonizados son, por ejemplo, los siguientes:

- Cenizas sulfúricas.
- Friabilidad de los comprimidos no recubiertos.
- Ensayo del volumen extraíble de las preparaciones parenterales.
- Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas y de las sustancias para uso farmacéutico no estériles.
- Cartografía peptídica y análisis de aminoácidos.

Dado que no siempre es posible llegar a una armonización completa, el PDG armoniza el mayor número posible de características e informa de las no armonizadas.

A título de ejemplo, para la determinación de cenizas sulfúricas existen, a día de hoy, tres textos ligeramente diferentes en cada ámbito cuyas referencias figuran en la tabla 25.1.

Los textos de las tres farmacopeas se consideran armonizados, y han sido declarados intercambiables por la ICH en los siguientes términos:

> «La JP tiene una introducción no armonizada al comienzo de este capítulo. Su objetivo es dar una información suplementaria y, por consiguiente, no afecta a la armonización.
>
> El texto de la USP permite el uso de una cantidad de muestra diferente de la masa habitual de 1-2 g. También permite la realización del ensayo a una temperatura de calcinación diferente de 600 ± 50 °C. También posee un apartado sobre el uso de la mufla, que no está aceptada por Ph. Eur. ni JP. Las diferencias del texto de la USP mencionadas anteriormente no afectan a la armonización».

En el mismo sentido, para reducir o eliminar la duplicidad de estudios durante la fase de investigación y desarrollo existe la « International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use» (ICH), que busca un uso más eficiente de los recursos humanos, animales y materiales, y la eliminación de retrasos innecesarios en la disponibilidad de medicamentos nuevos salvaguardando sus características de calidad, seguridad y eficacia.

Sus recomendaciones se publican clasificadas en cuatro grandes grupos:

1. Calidad.
2. Seguridad.
3. Eficacia.
4. Temas «multidisciplinares» que no se encuadran en los anteriores.

Hasta la fecha, las guías de calidad que se han editado son las siguientes:

- Q1: Estabilidad.
- Q2: Validación analítica.
- Q3: Impurezas y sustancias relacionadas.
- Q4: Farmacopeas.
- Q5: Productos biotecnológicos.
- Q6: Especificaciones de materias primas.

TABLA 25.1 Monografías generales para el análisis de cenizas sulfúricas según las farmacopeas que forman parte del grupo de discusión

Apartado	Título	Farmacopea
2.44	Residue on ignition test	Farmacopea Japonesa XV
<281>	Residue on ignition	USP32 NF27, 1.er suplemento
2.4.14	Cenizas sulfúricas	Farmacopea Europea 6.0

- Q7: Buenas prácticas de fabricación de principios activos.
- Q8: Desarrollo farmacéutico.
- Q9: Gestión de riesgos de calidad.
- Q10: Sistema de calidad farmacéutica.

SUSTANCIAS PARA USO FARMACÉUTICO: CONCEPTOS

La farmacopea define como «sustancias para uso farmacéutico» *(corpora ad usum pharmaceuticum)* todos aquellos principios activos o excipientes, orgánicos o inorgánicos, utilizados de manera directa o como materias primas para producir productos farmacéuticos de uso humano o veterinario.

Se consideran con requisitos especiales los siguientes tipos de materias biológicas:

- Productos obtenidos mediante tecnología del ADN recombinante.
- Productos con riesgo de transmisión de encefalopatías espongiformes animales.
- Productos derivados de una fermentación, independientemente de la modificación de los microorganismos involucrados.

No se consideran en esta categoría las drogas vegetales y sus preparados, ni los homeopáticos.

Todas ellas se fabrican mediante procedimientos diseñados para garantizar un nivel de calidad homogéneo. Los criterios de calidad que se establecen para aceptar el resultado de una fabricación de una materia prima farmacéutica se denominan «especificaciones». Tales son, por ejemplo, el control general de las impurezas y sus límites de aceptación o la concentración residual de disolventes.

La directriz Q6 de la ICH ha permitido progresar especialmente en la armonización de muchos métodos analíticos generales.

Si se trata de ingredientes activos se aplican los requisitos de calidad de la Guía ICH armonizada de buena práctica en su fabricación (Q7).

Para los excipientes, su perfil de calidad viene dado en cada caso por el interés mutuo entre fabricante (proveedor) y usuario (laboratorio farmacéutico) en pactar unas especificaciones de calidad, tal como se expondrá más adelante.

PRINCIPIO ACTIVO FARMACÉUTICO

Se define como tal cualquier sustancia o mezcla de sustancias destinadas a ser utilizadas en la fabricación de medicamentos y que tienen por finalidad proporcionar actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, cura, mitigación, tratamiento o prevención de enfermedades o para afectar a la estructura y función del cuerpo. Comúnmente se les denomina con el acrónimo de su denominación inglesa (API, ingrediente farmacéutico activo).

De entre sus especificaciones de calidad, además de su riqueza, o título, es de especial interés la pureza, que se expresa mediante el contenido en sustancias relacionadas, ya sean impurezas de síntesis o bien productos de degradación. Deben documentarse con mayor o menor detalle según el uso a que se destinan y su concentración:

- Declaración: presencia o ausencia.
- Identificación: descripción química y estructural.
- Cualificación: valorar adicionalmente su perfil de seguridad.

Los umbrales que delimitan cada caso se indican en la tabla 25.2.

Si se trata de péptidos obtenidos por síntesis química, se consideran unos límites menos estrictos. Los umbrales son los de la tabla 25.3.

Estas exigencias generales no se aplican a las impurezas muy activas o con efectos tóxicos o farmacológicos poco caracterizados y, por exclusión, a los productos biológicos y biotecnológicos, los oligonucleótidos, los radiofármacos, los productos de fermentación y los productos semisintéticos derivados de ellos, los productos en bruto de origen animal y vegetal, y los productos a base de plantas.

CARACTERÍSTICAS Y REQUISITOS GENERALES DE LOS EXCIPIENTES

La Farmacopea Europea define un excipiente como toda sustancia que acompaña al principio activo en una preparación farmacéutica para garantizar que esta presente las propiedades físicas y biofarmacéuticas requeridas por su diseño.

Su importancia está evolucionando desde ser un clásico material inerte, no fabricado exclusivamente para la industria farmacéutica, a tratarse de sustancias más complejas y diseñadas para satisfacer requisitos específicos de una formulación farmacéutica. En la actualidad, los nuevos excipientes pueden mejorar el diseño del medicamento o sus propiedades, por ejemplo su esta-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 25.2 Declaración, identificación y cualificación de las impurezas orgánicas presentes en los principios activos

Uso	Dosis máxima diaria	Umbral de declaración	Umbral de identificación	Umbral de cualificación
Humano y/o veterinario	≤2 g/día	>0,05%	>0,10% o consumo diario >1,0 mg (el menor de los dos)	>0,15% o consumo diario >1,0 mg (el menor de los dos)
Humano y/o veterinario	>2 g/día	>0,03%	>0,05%	>0,05%
Veterinario solamente	No procede	>0,10%	>0,20%	>0,50%

bilidad o la biodisponibilidad del principio activo, aunque hay inconvenientes importantes para introducir su uso a falta de mecanismos reguladores internacionales que consensúen requisitos de calidad.

Cuando un excipiente se procesa con una sustancia activa debe satisfacer los requisitos de su monografía de la farmacopea o, en su defecto, de la especificación aprobada y la monografía general de sustancias para uso farmacéutico.

A pesar de su teórica inocuidad, algunos excipientes han causado ocasionalmente alguna reacción adversa, y se consideran de declaración obligatoria en el envase y/o el cartonaje. Asimismo, se considera necesario declarar la totalidad de los excipientes empleados en formas inyectables, tópicas y oftálmicas. En general, la información que debe aportarse en las solicitudes de autorización de comercialización está regulada por la EMA.

Desde un punto de vista químico, la EMA diferencia los siguientes tipos de excipientes:

1. Entidades químicas únicas, por ejemplo, ácidos orgánicos e inorgánicos y sus sales, azúcares y alcoholes. En algunos casos, han sido sometidos a tratamientos físicos para conseguir determinadas características tecnológicas (por ejemplo, micronización).
2. Sustancias transformadas químicamente para obtener ciertas características tecnológicas (por ejemplo, un almidón modificado). Se clasifican y denominan para distinguirlos de los excipientes sin modificar.
3. Mezclas de componentes químicamente relacionados, por ejemplo, ésteres de poliol, jarabe de glucosa hidrogenada y jarabe de maltitol. Para estos productos se debe conocer la naturaleza y contenido de cada componente (con una declaración de sus límites aceptables), los criterios tecnológicos apropiados para la funcionalidad de la forma farmacéutica y cualquier aditivo que contengan.
4. Excipientes mixtos. Son preparados listos para usar, por ejemplo en la compresión directa o para recubrimiento de formas sólidas. Se requiere conocer su composición cualitativa y cuantitativa, las especificaciones de la mezcla en su conjunto y de cada componente por separado.
5. Excipientes de origen natural («productos naturales»). Normalmente sometidos a un tratamiento químico de obtención o purificación, relevante para su control de la calidad.
6. Aromatizantes. Son productos de composición compleja de origen natural o artificial. La mayoría de ellos han adoptado internacionalmente los criterios de pureza para su uso en alimentos. Solamente se describen sus principales componentes junto con un método de identificación para garantizar la coherencia de la composición.

TABLA 25.3 Declaración, identificación y cualificación de las impurezas orgánicas presentes en los péptidos obtenidos por síntesis química

Umbral de declaración	Umbral de identificación	Umbral de cualificación
>0,1%	>0,5%	>1,0%

7. Adyuvantes. Sustancias que facilitan y/o mejoran el efecto farmacológico del fármaco o que aumentan la capacidad de un antígeno para estimular el sistema inmunológico.

FUNCIONALIDAD DE LOS EXCIPIENTES

La Agencia Española del Medicamento clasifica los diferentes excipientes según su funcionalidad: sustancias de carga, disgregantes, lubricantes, colorantes, antioxidantes, conservantes, adyuvantes, estabilizantes, espesantes, emulsionantes, solubilizantes, potenciadores de permeación, aromatizantes y sustancias aromáticas, etc., y también los componentes de la cobertura exterior de los medicamentos, como las cápsulas de gelatina.

Aunque pueden estar presentes en el medicamento terminado, no se consideran excipientes los residuos de sustancias originadas en el proceso de fabricación, los disolventes residuales ni tampoco cualquier producto de degradación.

Actualmente, un cierto número de monografías de excipientes de la farmacopea contiene un apartado (no obligatorio) de «características relacionadas con la funcionalidad» (CRF) que señala características críticas para los usos comunes del excipiente y los métodos analíticos requeridos para evaluarlas. Esto supone una mayor flexibilidad reglamentaria favorable para estudiar las propiedades de los materiales en los límites del espacio de trabajo.

La funcionalidad sólo puede ser evaluada en el contexto de una formulación y un procedimiento de fabricación particulares. Debido a los múltiples usos posibles y su continuo desarrollo, no existe una descripción exhaustiva. Asimismo, en una monografía puede aparecer una característica como un requisito obligatorio y a la vez como CRF.

Por ejemplo, en las monografías de celulosa microcristalina, el grado de polimerización es un parámetro obligatorio de identificación. Dado que el grado real de polimerización es importante para ciertos usos, también se cita como una CRF importante que el fabricante del medicamento puede decidir controlar.

Algunas CRF de las calidades físicas de los excipientes sólidos pueden ser, por ejemplo, la cristalinidad, la distribución del tamaño de partículas, la superficie específica, la densidad aparente, la fluidez, la humectabilidad y la sorción de agua.

IDENTIFICACIÓN DE CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS CON LA FUNCIONALIDAD DURANTE EL DESARROLLO FARMACÉUTICO

En un expediente de registro de un medicamento, es necesario enumerar todos los excipientes seleccionados y su concentración, y demostrar las características que pueden influir en el proceso de fabricación y en la calidad final del medicamento.

Las CRF sólo son una ayuda para este fin. No van ligadas a criterios de aceptación oficiales. Aunque están relacionadas con su aplicación concreta, y se conocen por la bibliografía, no pueden ser controladas totalmente por el proveedor del excipiente, y su influencia debe considerarse durante el desarrollo de la forma farmacéutica.

Por ejemplo, en caso de excipientes poliméricos, las diferentes calidades de una misma composición química pueden tener un efecto considerable sobre su funcionalidad que debe verificarse durante el desarrollo farmacéutico.

La información del proveedor puede ser:

- Información de dominio público: características y especificaciones, ejemplos y aplicaciones de su uso, cumplimiento de normas en su fabricación, lugar de fabricación y envasado, condiciones de almacenamiento, coste y regularidad del suministro.
- Datos complementarios requeridos al proveedor durante el desarrollo farmacéutico: mínimo conocimiento del proceso de obtención, variabilidad y control de cada propiedad CRF, límites de control, consistencia del suministro, resultados en proceso y de liberación de varios lotes, pureza del excipiente y datos de estabilidad en diferentes condiciones. También se pueden solicitar al proveedor datos de auditorías oficiales y muestras representativas de los extremos de su variabilidad, según sea relevante.

A partir de esta información, el laboratorio amplía su conocimiento de los productos a través del trabajo experimental. Una de las finalidades del desarrollo farmacéutico es la de justificar experimentalmente la selección de las sustancias y materiales que forman parte de la composición final de un medicamento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Una vez identificadas las propiedades críticas, se establece su intervalo de aceptación, tomando en consideración su variabilidad. En este sentido, el trabajo experimental se realiza mediante un enfoque sistemático que busca obtener la calidad deseada a partir del diseño previo *(quality by design)*. Estos resultados permiten conocer lo que se denomina como el «espacio de diseño de la formulación».

La clave de una formulación robusta está en comprender la naturaleza de sus componentes por separado (principios activos y cada excipiente) y la forma en que sus propiedades interaccionan con los otros constituyentes de la formulación y con el proceso de fabricación. Para ello, se estudia la compatibilidad de cada excipiente con el resto de componentes de la formulación, en particular con las sustancias activas. Esta información permite relacionar la función específica de cada excipiente, su concentración y características, con las propiedades del producto final (estabilidad, biodisponibilidad) o la idoneidad de su fabricación.

Por ejemplo, en el desarrollo farmacéutico de formas sólidas, las propiedades mecánicas de los componentes desempeñan un papel muy importante. Por definición, las propiedades mecánicas incluyen la dureza, elasticidad, plasticidad, fragilidad, la relación de Poisson, el estrés, rendimiento y elongación, etc. Sin embargo, para poner a punto una formulación a escala industrial, es necesario comprender científicamente estas propiedades y cuantificar su impacto en el diseño del producto. Para conseguirlo, se abordan estudios de series de formulaciones variando de manera ordenada y sistemática los valores de las propiedades que se pretende estudiar.

MATERIAS PRIMAS PARA UNA CORRECTA FABRICACIÓN

La fabricación de un medicamento consta de una secuencia de operaciones de elaboración y control requeridas a escala industrial que siguen una sistemática documental que asegure la trazabilidad de toda la información generada.

La experiencia acumulada del buen hacer en todas estas operaciones está recogida en un compendio oficial que se denomina «Normas de correcta fabricación» (en inglés, Good Manufacturing Practices [GMP]). Este texto se actualiza periódicamente y abarca todos los aspectos relacionados (almacenes, gestión de la calidad, muestreo, instalaciones, medicamentos en investigación, etc.)

La versión actual de estas normas reconoce que: «la adquisición de materiales de partida (materias primas y materiales) es una operación importante en la que debe participar el personal que conozca especialmente a fondo los proveedores. Estas materias primas solamente procederán de proveedores aprobados, mencionados en la correspondiente especificación junto con el fabricante de estas, cuando sea posible».

En cuanto a los principios activos, la responsabilidad de asegurar que los fabricantes de API cumplen con las GMP recae sobre el laboratorio que utiliza estas materias primas activas en la fabricación de medicamentos.

En el mismo sentido, la Ley Española del Medicamento obliga a los laboratorios al cumplimiento de GMP conforme a las directrices establecidas en el marco comunitario y a utilizar únicamente como primeras materias, principios activos fabricados de conformidad con las directivas de correcta fabricación de primeras materias, como lo es el documento Q7 de la ICH.

En realidad, el grado de vigilancia aplicado por las autoridades reguladoras a laboratorios farmacéuticos y a fabricantes de materias primas es diferente. Para los primeros es imprescindible seguir un programa de inspección periódica sobre el cumplimiento de GMP en todas sus actividades. Por su parte, los fabricantes de API sólo son inspeccionados en caso de sospecha de incumplimiento de normas, a fin de verificar que son ciertos los datos aportados para conseguir un certificado de conformidad, o bien a demanda del propio fabricante.

Las actividades derivadas del cumplimiento de normas suponen una parte importante del coste de producción, aunque ineludible. Los criterios reguladores no deben entenderse como medidas coercitivas, sino como criterios ordenadores de la actividad y estimuladores de la mejora en los procesos. Así, por ejemplo, el concepto de trazabilidad que subyace siempre que se registra una información, escrita o informática, hay que entenderlo como la única manera de poder archivar ordenadamente el trabajo realizado o reconstruir las condiciones de trabajo de un proceso pasado.

A largo plazo, siempre el incumplimiento de normas tiene un coste mayor que su implantación y mantenimiento. Las consecuencias negativas pueden ser, por ejemplo, el reemplazo del

material defectuoso, la necesidad de repetir operaciones por no poder sacar conclusiones claras de lo realizado, la aparición de defectos graves en las auditorías, la insatisfacción de un cliente, la desmotivación del personal técnico por falta de rigor, la repetición de fabricaciones poco robustas y, en último término, aumentar el riesgo de comprometer la salud del paciente.

HOMOLOGACIÓN Y VALIDACIÓN DE PROVEEDORES

El actual escenario del sector farmacéutico, necesitado de reducir costes y a la vez sometido a frecuentes vaivenes regulatorios o arbitrariedades, hace que la importancia de la logística gane peso dentro de las estructuras organizativas.

Existen muchos tipos de proveedores, ya sea en función del producto (materiales, materias primas, producto acabado, documentación o servicios) o del perfil de calidad de lo entregado.

Para un laboratorio, el perfil óptimo de un proveedor debe satisfacer estos tres aspectos:

1. El producto cumple siempre los requisitos pactados de calidad.
2. Las entregas se realizan puntualmente según los plazos acordados. Es necesario evitar retrasos en el proceso productivo y las estancias prolongadas en almacenes.
3. El coste es razonable.

Para asegurar, por lo tanto, que el servicio será satisfactorio se desarrollan los procesos de «homologación de proveedores», entendiendo como tal todas aquellas acciones documentales, experimentales y de campo (auditoría) para conseguir garantías que permiten admitir a un proveedor en el sistema de calidad de la empresa y firmar con él un contrato de suministro. Este sistema se inicia evaluando el producto y la capacidad de suministro del proveedor. El impacto de introducir el producto en el propio proceso se puede confirmar mediante estudios de estabilidad y se finaliza formalizando el acuerdo en un informe final.

Actualmente, desde una relación entre laboratorio y proveedores basada solamente en aspectos económicos y en el control *a posteriori* de calidad, se buscan relaciones estables y de mutuo beneficio en las que se forman equipos de homologación, formados por personal de Compras y Control de Calidad y también de Desarrollo farmacéutico, Fabricación, Garantía de Calidad y Registros.

Esta relación no puede establecerse con todos los proveedores simultáneamente, por lo que normalmente se seleccionan los suministros más estratégicos para la empresa y se buscan dos o tres proveedores alternativos de la misma materia prima.

Para establecer un plan de homologación de proveedores es necesario priorizar las acciones y empezar por los productos más críticos. Por ejemplo, puede establecerse este orden de prioridades, de mayor a menor:

1. Principio activo farmacéutico.
2. Intermedio de síntesis.
3. Excipiente farmacéutico.
4. Material de acondicionamiento primario.
5. Reactivos y disolventes utilizados en la síntesis de un API.
6. Material de acondicionamiento secundario.

Hoy en día, la homologación de proveedores es un requisito legal y a la vez un modo eficiente de gestionar los esfuerzos. Sus principales ventajas son:

- Evitar fallos de suministro o roturas de stocks de venta.
- Reducir imprevistos por falta de calidad.
- Minimizar costes de control de calidad (evitar análisis redundantes).
- Disminución del plazo de entrega del proceso global.

En la fabricación de un medicamento, dado que un mismo API adquirido a distintos fabricantes puede presentar diferentes propiedades (perfiles de impurezas, distribución de tamaños de partícula, etc.) es muy útil, además, validar el origen del principio activo.

Cualquier «validación» es un programa documental que ofrece un alto grado de certeza de que un proceso, método o sistema producirá de forma consistente un resultado que cumpla con criterios de aceptación predeterminados. Para realizarla, se redacta un plan (protocolo de validación) que describe cómo se llevará a cabo y define los criterios de aceptación. Por ejemplo, un protocolo de validación para un proceso de fabricación concreto identificará las características del producto, los equipos de proceso, sus parámetros críticos o los interva-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los de funcionamiento, la toma de muestras y los datos que deben recogerse, el número de ciclos a validar, y las especificaciones de los resultados.

Una vez homologado un proveedor para un producto, la validación se inicia controlando exhaustivamente varios lotes consecutivos y comparando los resultados obtenidos con los del proveedor. Este sistema de confianza se denomina como de «calidad concertada». En él, todos o parte de los resultados analíticos del proveedor son asumidos por el destinatario para liberar el producto.

Para estas dos figuras, los grados de exigencia en Europa y Estados Unidos son diferentes. En Europa es exigible que los proveedores estén aprobados (homologados), y la validación sólo implica garantizar, además, que todos los envases que se reciben estén etiquetados correctamente. En teoría, una homologación permite reducir el plan de muestreo al recibir el producto, mientras que la validación permite al laboratorio obviar los análisis de control al recibir el suministro. Por ello es importante haber asegurado previamente la correcta identificación de las unidades recibidas.

Una vez priorizados los productos sobre los que actuar, el plan de trabajo puede constar de las siguientes etapas:

1. Selección de proveedores y evaluación general.
2. Aceptación por parte del proveedor de las especificaciones del laboratorio.
3. Evaluación (auditoría), entrega de muestras y homologación.
4. Evaluación continuada de lotes y validación.
5. Calidad concertada.

En la figura 25.1 se esquematiza la secuencia de pasos que se siguen para validar un proveedor.

Para diseñar los puntos necesarios a estudiar dentro de este proceso de aprobación de proveedores es necesario identificar todos los parámetros críticos que tenemos que evaluar. El punto de vista más certero para conseguir este objetivo es el denominado «análisis de riesgos». Mediante este enfoque, tema monográfico de la Guía Q9 de ICH, se valora el riesgo de fracaso asociado a cada operación, revisando totalmente los procesos implicados y las causas de fallo. Siguiendo varias pautas de análisis, se obtiene una serie de conclusiones que permite organizar los criterios de actuación.

FIGURA 25.1 Esquema de los pasos a seguir para homologar un proveedor.

Por ejemplo, dentro de la gestión de materiales, un análisis de riesgos para preparar una auditoría que evalúe a proveedores y/o fabricantes podría considerar los siguientes aspectos:

- Material de partida. Evaluar posibles diferencias y riesgos de calidad asociados con la variabilidad en materiales de partida (p. ej., antigüedad, método de obtención, etc.), los plazos de entrega o el acondicionamiento de los envíos.
- Uso de materiales. Determinar si es apropiado utilizar material bajo cuarentena (p. ej., para ser procesado internamente), determinar la conveniencia de reprocesar, unidades devueltas y cuál es el proceso que se sigue para evitar confusiones.
- Almacenaje, condiciones de logística y distribución. Evaluar la capacidad de asegurar el mantenimiento de un almacenaje y transporte apropiados (p. ej., temperatura, humedad, diseño de contenedores) para determinar el efecto de alteraciones de las condiciones de almacenaje o transporte (p. ej., gestión de la cadena de frío).

- Manejo de materiales peligrosos y sustancias controladas, permisos y riesgo ecológico.
- Valorar la trascendencia de asegurar la disponibilidad de los medicamentos (p. ej., clasificando los riesgos en la cadena de suministro).

DOCUMENTACIÓN PARA EL REGISTRO: ARCHIVOS MAESTROS DE FÁRMACOS, CERTIFICADOS DE APTITUD DE LA FARMACOPEA EUROPEA Y ACUERDOS DE CALIDAD

En la información que se aporta en una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento (registro), el laboratorio solicitante aporta la descripción de todos los componentes utilizados. Esta situación puede resultar problemática cuando el solicitante no sea el fabricante de la sustancia activa, como sucede frecuentemente en el desarrollo de medicamentos genéricos. Por su parte, el fabricante de materias primas (*active substance manufacturer*, ASM) necesita preservar la confidencialidad de la información más sensible de su producto, por ejemplo: las condiciones del procedimiento de síntesis.

Existen dos maneras de aportar esta información: dossier maestro del producto y conformidad con la Farmacopea Europea (desarrolladas a continuación).

Dossier maestro del producto

Este documento (*drug master file,* DMF) contiene toda la información requerida para demostrar que la calidad de una sustancia activa es adecuadamente controlada por las especificaciones allí propuestas. Sin embargo, una parte del dossier que informa del producto se entrega solamente a las autoridades sanitarias, sin pasar por el laboratorio solicitante. La información se presenta, así, separada en dos partes:

1. Una parte abierta que el ASM ofrece al laboratorio solicitante y puede pasar a formar parte de la solicitud de autorización de comercialización. Con ella, el solicitante cuenta con información suficiente para evaluar la idoneidad de la especificación del principio activo. Normalmente incluye un breve resumen de la información del método de fabricación, información sobre las posibles impurezas procedentes del método de fabricación o de la degradación y, cuando proceda, información sobre la toxicidad de impurezas específicas, información de potencial isomerismo, caracterización fisicoquímica y validación de métodos analíticos y datos de estabilidad del producto en condiciones estandarizadas.
2. Una parte cerrada que el ASM restringe de manera confidencial y se presenta solamente a las autoridades. Contiene la información detallada de los pasos individuales del método de fabricación, las condiciones de reacción, la validación y evaluación de datos para ciertos pasos críticos de la fabricación y el control de calidad durante el proceso. Esta información es un valioso *know-how* y se comunica solamente a las autoridades reguladoras.

Las GMP recomiendan que las especificaciones de los materiales de partida establecidas por el laboratorio fabricante sean discutidas con los proveedores o distribuidores. Así, en la redacción de un DMF el laboratorio solicitante puede colaborar con el ASM para garantizar que se aporta toda la información necesaria para asumir la plena responsabilidad de la preparación o, lo que es lo mismo, que las especificaciones de calidad se puedan controlar adecuadamente con las especificaciones propuestas en él.

En Europa este sistema sólo está establecido para principios activos. Cuando esta protección se quiere aplicar a otro tipo de componentes del medicamento, se resuelve mediante acuerdos especiales de confidencialidad. Por ejemplo, para seleccionar tipos de vidrio, granulometrías específicas para compresión, etc. En cambio, en Estados Unidos se puede realizar un DMF también sobre otros aspectos de la fabricación de un medicamento:

1. Lugar de fabricación, instalaciones, procedimientos operativos y personal.
2. Materias primas activas, intermedios y materiales utilizados en su elaboración, o productos terminados.
3. Material de acondicionamiento.
4. Excipiente, colorante, sabor, esencia, o material utilizado para su preparación.
5. Información de referencia aceptada por la FDA.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Conformidad con la farmacopea europea

Cuando el fabricante de una materia prima acredita mediante un dossier técnico dirigido (EDQM) que su producto se puede considerar perfectamente controlado mediante la monografía de farmacopea, esta expide un certificado de conformidad (CEP). Hay dos tipos de certificados:

1. El más habitual se puede solicitar tanto para activos como para excipientes, siempre que estén descritos en una monografía de Farmacopea Europea. Este CEP tiene la misma entidad que los DMF tipos II o IV de Estados Unidos, y permite al fabricante de la materia prima retener información confidencial que no es necesario compartir con el laboratorio usuario.
2. El segundo tipo de CEP documenta que no hay riesgo potencial de transmitir una encefalopatía espongiforme (*transmissible spongiform encephalopathies*, TSE). Está abierto a cualquier API o excipiente, incluso aquellos sin monografía de farmacopea.

Acuerdos de calidad entre el fabricante de materias primas y el laboratorio farmacéutico

En los casos en que la cualificación de excipientes o materiales no involucra directamente a las autoridades reguladoras, es frecuente establecer «acuerdos de calidad» entre usuarios y proveedores clave, vinculándose mutuamente para definir *a priori* las responsabilidades da cada uno en temas de calidad y establecer un marco de actuación ante eventuales problemas futuros. Delimitando claramente estas responsabilidades mutuas puede optimizarse el esfuerzo dedicado a resolver problemas de calidad en el suministro.

Por ejemplo, para establecer un acuerdo de calidad pueden seguirse los siguientes pasos:

1. El fabricante (proveedor) presenta los antecedentes del desarrollo del excipiente, expone su evaluación del mercado, los pasos que condujeron a la introducción de su producto y los requisitos regulatorios y proporciona información detallada de su fabricación y control.
2. El laboratorio usuario presenta sus necesidades y procedimiento interno para evaluar un excipiente, y expone sus requisitos para poder utilizarlo en una fabricación.
3. El proveedor y el usuario llegan a un acuerdo mutuo sobre los requisitos de calidad. Se elabora un acuerdo escrito para definir, de común acuerdo, los requisitos acordados de calidad.

Debido a la necesidad creciente de establecer estos acuerdos de calidad, existe una tendencia a utilizar listas o plantillas promovidas por las organizaciones profesionales *(quality agreement templates)*.

AGUA PARA USO FARMACÉUTICO: TIPOS DE AGUA Y PROCEDIMIENTOS DE PRODUCCIÓN

Según la ICH, la calidad del agua para uso farmacéutico satisface, como mínimo, los requisitos de la Organización Mundial de la Salud del agua potable. Si se necesitan especificaciones más estrictas, se establecen requisitos adecuados de características físicas, químicas y/o microbiológicas para lograr una calidad definida. En estos casos, el tratamiento deberá ser validado y controlado con los límites oportunos.

La Farmacopea Europea reconoce las siguientes categorías de agua para uso farmacéutico:

- Agua purificada.
- Agua altamente purificada.
- Agua para preparaciones inyectables.
- Agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis.

Aparte de estas aplicaciones, el agua se utiliza también como medio de lavado de maquinarias y elementos de fabricación, y también en tareas analíticas. La calidad de estas aguas no viene considerada en la farmacopea, ya que no forman parte del medicamento fabricado.

La calidad de estas aguas purificadas se monitoriza principalmente mediante dos parámetros fisicoquímicos:

1. *Carbono orgánico total (TOC)*. Es una medida indirecta de sustancias orgánicas presentes en el agua para uso farmacéutico. Todos los tipos de aparatos utilizados para medir el TOC en agua para uso farmacéutico se basan en la oxidación completa de las moléculas orgánicas en la muestra de agua para

producir dióxido de carbono, lo que supone un aumento de la conductividad que puede cuantificarse electroquímicamente. Mediante un calibrado adecuado, este cambio en la conductividad permitirá calcular el nivel asociado de carbono. La determinación de TOC también puede ser utilizada para monitorizar determinados procesos de fabricación, ya que discrimina el carbono orgánico del inorgánico (en forma de carbonato).

2. *Conductividad.* Proporciona una información rápida y sencilla del contenido total de sustancias cargadas (electrolíticas) en el medio. La unidad de conductividad en el sistema internacional es el siemens por metro ($S \times m^{-1}$). En la práctica, la conductividad eléctrica de una solución se expresa en siemens por centímetro o microsiemens por centímetro, o bien en unidades equivalentes de resistividad (ohmios × metro).

La categoría más común es la del agua purificada *(aqua purificata)*, que es el agua destinada a la preparación de medicamentos cuando no es necesario que sean estériles ni estén exentos de pirógenos. El agua purificada a granel se prepara por destilación, por intercambio iónico, por OI o por cualquier otro procedimiento adecuado a partir de agua que satisface las normativas sobre agua destinada al consumo humano.

Se conserva y distribuye en condiciones diseñadas para impedir el crecimiento de microorganismos y evitar cualquier otra contaminación.

El agua altamente purificada *(aqua valde purificata)* se utiliza cuando se necesita una alta calidad biológica, siempre que no se requiera para preparaciones inyectables.

Los métodos actuales de producción incluyen, por ejemplo, OI de doble paso acoplada con otras técnicas como ultrafiltración (UF) y desionización.

Para garantizar la calidad apropiada, se aplican durante la producción procedimientos validados de control microbiológico regular, seguimiento de la conductividad eléctrica. Asimismo, se conserva y distribuye tratando de evitar cualquier contaminación biológica.

Para preparar medicamentos de base acuosa para administración parenteral se utiliza el agua para preparaciones inyectables a granel *(aqua ad iniectabilia)*. Se obtiene a granel a partir de agua de consumo humano, o a partir de agua purificada, por destilación, en un aparato en el que las partes en contacto con el agua son de vidrio neutro, de cuarzo o de un metal adecuado, y está equipado con un dispositivo eficaz para evitar el arrastre de gotículas. Se conserva y distribuye en condiciones diseñadas para impedir el crecimiento de microorganismos y evitar cualquier otra contaminación.

El agua esterilizada para preparaciones inyectables también se utiliza para disolver o diluir sustancias o preparaciones para administración parenteral.

Para garantizar la calidad apropiada se aplican procedimientos de control validados. Durante la producción se realiza un seguimiento de la conductividad eléctrica, así como un control microbiológico regular.

El agua para dilución de disoluciones concentradas para hemodiálisis *(aqua ad dilutionem solutionium concentratarum ad haemodialysim)*, al igual que el agua para inyectables, se obtiene a partir de agua potable por destilación, por ósmosis inversa (OI), por intercambio iónico o por cualquier otro método adecuado. En esta calidad especial es importante el contenido iónico, de modo que las concentraciones de la disolución diluida correspondan al uso previsto. También se debe prestar atención a la posible presencia de residuos procedentes del tratamiento del agua (p. ej., cloraminas) y de hidrocarburos halogenados volátiles.

Purificación de agua para fabricación

Existen varios métodos de purificación de agua. La elección de uno u otro está en función de la calidad inicial del agua de partida, de las necesidades de uso, volumen y/o caudal requerido, y de las especificaciones deseadas.

Algunas tecnologías, como la destilación y la OI, son ampliamente eficaces sobre las diversas clases de contaminantes, mientras que otras son más selectivas.

FILTRACIÓN

Sus dos grandes aplicaciones son la retención de sólidos en suspensión y la esterilización por eliminación de la contaminación bacteriana. Estos sistemas no reducen las concentraciones de endotoxinas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Los habitualmente denominados «filtros de carbón activo» no son tales, sino que consisten en meros depósitos llenos de un material inerte y altamente absorbente que, al pasar agua a su través, adsorben el cloro presente en el agua y sustancias orgánicas de bajo peso molecular. Deben ser depurados periódicamente mediante vapor de agua.

DESTILACIÓN

Es el método tradicionalmente más adecuado para la obtención de agua estéril y/o exenta de sustancias disueltas. A pesar de ser un método eficaz, *per se*, no garantiza que la calidad final en el punto de uso sea la esperada. Para minimizar riesgos de contaminación se mantiene a elevada temperatura hasta el momento de su utilización. Dado el elevado coste energético y económico que supone, su uso suele restringirse a la fabricación de agua estéril y la obtención de vapor para esterilización de maquinaria y circuitos.

ÓSMOSIS INVERSA

El desarrollo de la OI estuvo íntimamente ligado al abastecimiento de agua potable a partir de recursos salobres.

Su fundamento está en forzar el paso de agua en contra de un gradiente osmótico a través de una membrana impermeable a los elementos minerales al aplicar una contrapresión superior a la osmótica.

Es necesario instalar un pretratamiento adecuado. El rendimiento es variable en función de distintos parámetros, como presión, temperatura, salinidad y estado de los distintos elementos. Permite reducir el contenido iónico del agua (hasta un 99% de retención de sales disueltas).

Se utilizan varias configuraciones de membranas. Las membranas en espiral son muy utilizadas por su diseño compacto y su elevada área superficial por elemento. Resultan idóneas para aplicaciones farmacéuticas, permitiendo un flujo alto si las cantidades minerales son bajas.

También se pueden utilizar las membranas de fibra hueca, que tienen canales abiertos y presentan una densidad de empaquetamiento extremadamente alta. Particularmente adecuada para flujos líquidos con bajo contenido en sólidos.

INTERCAMBIO IÓNICO

Las resinas de intercambio iónico (II) retienen las sales disueltas en el agua por un mecanismo de interacción química. Muchas veces se utilizan tras la OI, como operación final de desionización. Las resinas tienen una vida útil corta y deben regenerarse mediante un tratamiento químico *in situ*.

ELECTRODESIONIZACIÓN

En combinación con la OI, la electrodesionización elimina iones orgánicos e inorgánicos utilizando membranas semipermeables y resinas de intercambio ionico que se regeneran continuamente mediante un campo eléctrico.

Utilizada aguas abajo respecto a la OI, proporciona agua con una resistividad superior a 10 $M\Omega \times cm$ y una baja concentración de sustancias orgánicas.

Un dispositivo de electrodesionización consta de una serie de compartimientos delimitados mediante una serie de membranas selectivas de aniones y cationes. Los aniones pueden pasar a través de las membranas aniónicas y son rechazados por las catiónicas. Por el contrario, los cationes pueden pasar a través de las membranas catiónicas y son rechazados por las membranas aniónicas. En cada extremo de estas cámaras intercaladas se sitúan dos electrodos a los que se aplica un campo eléctrico para forzar el paso de iones a través de cada membrana. Durante el proceso, la electrólisis genera iones H^+ y OH^-. En último término, se forman compartimientos desionizados (producto) y concentrados (rechazo).

Purificación de agua para laboratorio

Aunque no son propiamente una materia prima farmacéutica, el agua de laboratorio (agua ultrapura) es imprescindible para cualquier laboratorio de Control de Calidad o Investigación y Desarrollo. Al igual que cualquier otro reactivo, la pureza sólo es fiable si se controlan con precisión, se visualizan y se registran los parámetros de calidad adecuados o si se ha validado correctamente el procedimiento de purificación en unas condiciones de trabajo definidas. El funcionamiento consiste básicamente en un proceso de tres etapas:

1. Una purificación inicial adaptada a las características del agua de alimentación y que permite optimizar el rendimiento de los medios posteriores.

2. En un segundo paso se realiza una ultrapurificación específica diseñada para eliminar los contaminantes iónicos y orgánicos hasta niveles de trazas, según requiera su uso posterior.
3. Una purificación final mediante un filtro de 0,22 μm que elimina los microorganismos y las partículas de tamaño igual o superior al bacteriano.

Estos sistemas suelen incorporar medidores de resistividad y carbono orgánico total. En la figura 25.2 se muestra un esquema general de un sistema depurador de agua para laboratorio analítico.

El agua ultrapura es un buen disolvente, y no puede guardarse en cualquier depósito o recipiente, ya que tomaría fácilmente contaminantes del aire (p. ej., dióxido de carbono, iones y disolventes orgánicos) o de los recipientes de almacenamiento (iones y sílice del cristal y plastificantes de los recipientes de plástico).

Las especificaciones comunes del agua ultrapura para las aplicaciones críticas de laboratorio son:

- Resistividad mínima de 18 MΩ × cm a 25 °C. Este valor verifica que la contaminación iónica del agua purificada se mantiene por debajo de las ppb.

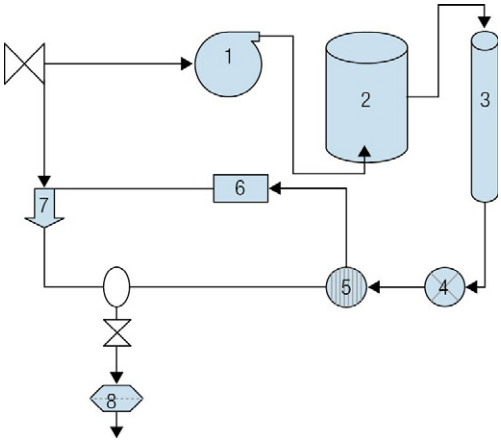


FIGURA 25.2 Esquema de un sistema de tratamiento de agua para laboratorio. Bomba de impulsión (1); módulo de purificación (2); módulo de ultrafiltración (iónico y orgánico) (3); célula de resistividad (4); filtro de rejilla (5); monitor TOC (6); válvula antirretorno (7), y filtro final (0,22 μm) (8).

- Carbono orgánico total inferior a 10 ppb. Su monitorización continua garantiza que el proceso de eliminación de materia orgánica se realiza correctamente.

Algunas sustancias orgánicas cargadas actúan como formadores de complejos e interfieren en el análisis de iones o pueden adsorberse en los medios de separación cromatográfica y reducir el tiempo de vida de las columnas. Por otra parte, también algunos elementos orgánicos son nutrientes que promueven el crecimiento bacteriano, mientras que otros son sustancias tóxicas que impiden el desarrollo de las células en cultivo. Según las distintas aplicaciones analíticas a que se destine, el agua ultrapura debe cumplir requisitos más específicos. La configuración básica de estos equipos puede estar complementada por unidades de fotooxidación o UF.

FOTOOXIDACIÓN ULTRAVIOLETA

Diseñada para reducir la concentración de materia orgánica (p. ej., ≤5 ppb). Con este dispositivo, el oxígeno disuelto en agua y expuesto a una radiación ultravioleta (UV) a 185 y 254 nm da lugar al ozono, que a su vez genera radicales que oxidan los compuestos orgánicos disueltos en agua y los convierten en dióxido de carbono, que entra en equilibrio con iones carbonato y que será retirado por resinas de intercambio iónico. La radiación UV a 254 nm también genera la energía necesaria para descomponer el ADN y destruir las bacterias que puedan haber sobrevivido a la presión osmótica del agua ultrapura.

ULTRAFILTRACIÓN

En las aplicaciones biológicas, tales como soluciones reguladoras de electroforesis o preparación de medios de cultivo de células, tejidos o bacterias, se utiliza una etapa de UF para eliminar pirógenos y otros derivados bacterianos, consiguiendo concentraciones muy bajas de nucleasas y pirógenos.

Los elementos de UF están formados por microfibras capilares con un umbral de exclusión adecuado (p. ej., 5.000 Dalton). El permeado contiene solutos orgánicos de bajo peso molecular y sales. Son adecuados para eliminar los pirógenos del agua, y para ello requieren una sanitización frecuente. Son resistentes a un lavado periódico, por ejemplo, con hidróxido sódico, que hidroliza los pirógenos de forma

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

eficaz y que posteriormente se elimina fácilmente mediante el intercambio iónico.

Almacenamiento y conservación del agua de fabricación

En la industria farmacéutica, el agua para fabricación se necesita en cantidades importantes en diferentes puntos de uso, incluso a caudales superiores a los de su generación. Esto requiere que su almacenamiento y el circuito de conducción sean eficientes.

El almacenamiento o el estancamiento del agua en depósitos y tuberías disminuyen la pureza del agua debido a la recontaminación por iones, compuestos orgánicos, microorganismos y partículas foráneas o del envase.

Las dos consideraciones técnicas fundamentales en el diseño de un sistema de tratamiento de agua son:

1. Tipo de producto que vaya a fabricarse, lo cual define las especificaciones analíticas.
2. Caudal requerido, frecuencia de uso y puntos de suministro.

En cuanto a la instalación, las tuberías han de ser construidas en acero inoxidable con soldaduras de acabado perfecto sin microdefectos. En caso de productos sensibles a trazas de iones metálicos, especialmente los biotecnológicos, pueden utilizarse materiales teflonados. Los depósitos suelen ser de acero inoxidable por su resistencia térmica. Los plásticos comunes contienen aditivos, como antioxidantes, estabilizantes, plasticadores, lubricantes, colorantes, etc., que deben tenerse en cuenta en la selección de materiales, así como la selección de los venteos y lámparas UV germicidas para permitir mantener la calidad del agua durante el almacenamiento.

A lo largo del sistema de distribución, la principal causa de contaminaciones microbiológicas ocasionales en las tuberías del sistema de distribución es la formación de «biofilm». Para evitar este estancamiento, el agua se mantiene en continuo movimiento por un anillo de distribución y por los equipos más críticos.

Después de paros significativos del sistema principal de producción debe sanitizarse previamente a su reinicio. Asimismo, la valvulería debe ser fácilmente sanitizable, por lo que se prefiere el uso de válvulas de diafragma.

ADITIVOS ALIMENTARIOS UTILIZADOS EN LA ELABORACIÓN DE MEDICAMENTOS

Los aditivos son sustancias añadidas a una formulación para corregir sus características organolépticas o para mejorar su conservación. En el campo farmacéutico, muchos requisitos de calidad de aditivos se toman de la legislación alimentaria. A fin de garantizar su seguridad para el consumo humano, se han establecido reglamentos para establecer listas de aditivos autorizados y las cantidades que se pueden utilizar.

Todos ellos están codificados y agrupados en categorías según lo establecido internacionalmente en el Codex Alimentarius. El sistema de codificación consiste en un número de tres dígitos. En el ámbito europeo, Canadá, Israel y Australia, se añade el prefijo «E» al enumerarlos. Las categorías principales se exponen en la tabla 25.4, siendo los tres primeros los de uso más frecuente en el sector farmacéutico.

Colorantes

Según la FDA, un aditivo de color es cualquier tinte, pigmento u otra sustancia capaz de colorear un alimento, medicamento, cosmético o cualquier parte del cuerpo humano. Los materiales colorantes para medicamentos deben cumplir los requerimientos generales de los colo-

TABLA 25.4 Principales categorías de aditivos alimentarios

Codificación	Categoría
100 a 199	Colorantes
200 a 299	Conservantes
300 a 399	Antioxidantes-reguladores de la acidez
400 a 499	Emulgentes, estabilizantes, espesantes y gelificantes: E-322 (lecitina), E-1103 (Invertasa)
500 a 599	Antiaglutinantes reguladores de pH
600 a 700	Potenciadores del sabor y aromas
950 a 967	Edulcorantes: E-420 (sorbitol), E-421 (manitol)
1.100 a 1.599	Nuevos productos químicos que no encajan en ninguna de las categorías

rantes alimentarios, así como algunos requisitos específicos de pureza.

Los usos farmacéuticos de los colorantes son principalmente la fabricación de las diferentes cápsulas de gelatina, recubrimiento de comprimidos, colorantes de formas sólidas y de soluciones orales. En la industria farmacéutica se utilizan:

- Colorantes naturales:
  - Tintes solubles en agua.
- Colorantes artificiales:
  - Lacas insolubles en agua, de tamaño de partícula fino.
  - Óxido de hierro de alta pureza y dióxido de titanio.

COLORANTES NATURALES O TINTES SOLUBLES

A pesar de su nombre, son preparados sintéticos derivados de sustancias de origen animal, vegetal o mineral. Se presentan en forma de polvo o granular. Provienen de una variedad de fuentes naturales, como semillas (achiote), raíces (cúrcuma), verduras (color de col roja; concentrado de jugo de remolacha), algas (beta caroteno), insectos (carmín/cochinilla), y frutas (extracto de piel de uva). Su poder de coloración es menor que el del resto de colorantes, son menos estables hacia la luz y el calor, y sus propiedades son más variables lote a lote.

Hay aproximadamente una treintena de colorantes permitidos en productos farmacéuticos y cosméticos, aunque muchos de ellos están restringidos en los términos de su aplicación.

LACAS

Se preparan precipitando un tinte soluble en una base o sustrato insoluble como: alúmina, óxido de zinc, carbonato de calcio o talco. El contenido en colorante puro puede oscilar desde el 1 hasta más del 40%.

Sus propiedades y aspecto final dependen en gran medida el proceso de fabricación, la estructura cristalina y el tamaño de las partículas. El color de una laca se manifiesta al dispersarse en un medio. En comparación con los tintes puros, las lacas tienen una opacidad superior y una mayor estabilidad hacia la luz y el calor. Su naturaleza insoluble y excelente uniformidad en la distribución del color evita problemas como la migración y el moteado, lo que las hace idóneas para el recubrimiento de comprimidos.

En la tabla 25.5 se recogen las siete lacas más utilizadas en productos farmacéuticos:

ÓXIDOS

Consisten básicamente en óxidos sintéticos de hierro, principalmente obtenidos a partir de sulfato ferroso. No se utilizan los óxidos naturales por las dificultades que entraña su purificación para obtener un producto de características constantes.

Los colores más comunes son el amarillo, rojo y negro. Son pigmentos estables, pero aun así su color varía según las condiciones de fabricación, precipitación y oxidación.

Su principal ventaja funcional es que presentan una estabilidad del color excelente y una mejor uniformidad de distribución del color que el resto de tipos.

Antioxidantes y conservantes

Los antioxidantes y conservantes son sustancias utilizadas para prolongar la estabilidad de los preparados farmacéuticos, ya sea reduciendo la oxidación o la proliferación microbiana. Sus propiedades hacen que estas sustancias resulten intrínsecamente agresivas, lo que supone un cierto riesgo cuando se administran a un organismo vivo. Algunos de ellos son indeseables bajo ciertas condiciones. Por ejemplo, el tiomersal está prácticamente restringido a las vacunas por su naturaleza mercurial, el alcohol bencílico

TABLA 25.5 Lacas de uso farmacéutico

Codificación	Colorante
E-102 *FD&C Yellow No. 5*	Sombra amarilla *Tartrazine*
E-110 *FD&C Yellow No. 6*	Sombra naranja *Sunset Yellow FCF*
E-127 *FD&C Red No. 3*	Sombra rosa *Erythrosine*
E-129 *FD&C Red No. 40*	Sombra roja *Allura Red AC*
E-132 *FD&C Blue No. 2*	Sombra azul oscuro *Indigotine*
E-133 *FD&C Blue No. 1*	Sombra azul *Brilliant Blue FCF*
E-143 *FD&C Green No. 3*	Sombra turquesa *Fast Green FCF*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

está prohibido en pediatría por la toxicidad en sistema nervioso central de sus productos de degradación, los sulfitos y metabisulfitos y ésteres de ácido benzoico son poco recomendados en productos parenterales, etc.

La EMA sugiere evitar su uso siempre que sea posible, especialmente en formulaciones pediátricas. Los productos parenterales para infusión no deben contener conservantes antimicrobianos, ni tampoco los medicamentos destinados a ser utilizados por cualquier vía de administración que acceda al líquido cefalorraquídeo o por vía retroocular.

Es por ello que las concentraciones utilizadas deben justificarse en cuanto a su eficacia y su seguridad. Para incluirlo en un medicamento hay que aportar datos experimentales de su eficacia, justificando su mínima concentración eficaz (p. ej., mediante un *challenge test* microbiológico de conservantes), disponer de un método de control analítico en el producto final y establecer las especificaciones necesarias para ser eficaz durante todo su período de validez.

Sus especificaciones de liberación deben justificarse con los datos de fabricación y los resultados de los estudios de estabilidad acelerados y a tiempo real. Este aspecto se complementa con la necesidad de demostrar la compatibilidad física y química con otros constituyentes, el envase y los cierres.

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

Se entienden como material de acondicionamiento todos los componentes de un medicamento que no son estrictamente la formulación que se administra al organismo. Son, por lo tanto, todos los envases y los útiles dosificadores, así como las etiquetas, prospectos y cartonajes, etc.

Tradicionalmente se diferencian dos tipos de material de acondicionamiento:

1. Material en contacto directo con la formulación (primario).
2. Material que no entra en contacto directo con la formulación (secundario).

Envases para uso farmacéutico

Según la farmacopea, un envase para uso farmacéutico es un dispositivo para contener un producto y que está en contacto directo con este. Posee un cierre y está diseñado para permitir la extracción adecuada del contenido según su uso.

El envase protege el producto que contiene según su naturaleza y los riesgos a los que está expuesto, minimizando la pérdida de componentes. No ejerce ninguna acción física o química sobre el contenido que pueda alterar su calidad más allá de los límites aceptados por los requerimientos oficiales.

Según el uso del envase, se distinguen:

- *Envase unidosis*. Contiene una cantidad de la preparación destinada a ser utilizada en una sola ocasión.
- *Envase multidosis*. Posee una cantidad de la preparación suficiente para dos o más dosis.

Según el tipo de cierre, se distinguen los siguientes tipos de envase:

- *Envase bien cerrado*. Un envase bien cerrado protege su contenido de la contaminación por materias extrañas sólidas y líquidas, así como de la pérdida de contenido en las condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte.
- *Envase hermético*. Se considera hermético si es impermeable a sólidos, líquidos y gases en condiciones normales de manipulación, almacenamiento y transporte. Si el envase está destinado a ser abierto más de una vez, debe estar diseñado de manera que recupere su hermeticidad cada vez que se vuelva a cerrar.
- *Envase sellado*. Es un envase cerrado por fusión del material que constituye el envase.
- *Envase con cierre inviolable*. Se trata de un envase cerrado provisto de un dispositivo especial que revela inequívocamente si ha sido abierto.
- *Envase con cierre a prueba de niños*. Un envase provisto de un cierre que evita que pueda ser abierto por los niños.

Los diferentes tipos de envase que distingue la farmacopea se resumen en la tabla 25.6.

Para su fabricación existe una serie de materiales reconocidos por la farmacopea. Se pueden utilizar también otros materiales y polímeros siempre que estén aprobados por la autoridad reguladora (tabla 25.7). A título de ejemplo, se especifican algunos de ellos según el tipo de material.

TABLA 25.6 Tipos de envases descritos en la Farmacopea Europea (6.ª ed)

Tipo de material	Apartado
Envases de vidrio para uso farmacéutico	3.2.1
Envases y cierres de plástico para uso farmacéutico	3.2.2
Envases estériles de plástico para sangre humana y hemoderivados	3.2.3
Envases vacíos estériles de PVC plastificado para productos parenterales	3.2.4
Envases vacíos estériles de PVC plastificado para sangre	3.2.5
Equipos de transfusión de sangre y hemoderivados	3.2.6
Jeringas de plástico de un solo uso estériles	3.2.8
Cierres de goma para envases destinados a preparaciones parenterales	3.2.9

ENVASES DE VIDRIO PARA USO FARMACÉUTICO

Todos los envases de vidrio para preparaciones líquidas y polvos para uso parenteral permiten la inspección visual del contenido. Puede utilizarse *vidrio incoloro*, muy transparente en el espectro visible, o bien *vidrio coloreado*, que se obtiene por la adición de pequeñas cantidades de óxidos metálicos.

Los envases de vidrio más habituales son las ampollas y viales. Las primeras se obtienen trabajando tubos de vidrio. Por su parte, los viales se pueden obtener también a partir de tubo de vidrio, de la calidad requerida, o bien por inyección de vidrio en un molde.

En cuanto a su composición química, se distinguen dos tipos:

- *Vidrio neutro.* Es un vidrio borosilicatado que contiene cantidades importantes de óxido bórico, óxido de aluminio, óxidos alcalinos y/o alcalinotérreos. Debido a su composición, posee una fuerte resistencia térmica e hidrolítica.
- *Vidrio sódico-cálcico-silícico.* Es un vidrio silicatado que contiene óxidos de metales alcalinos, principalmente óxido de sodio, y óxidos de metales alcalinotérreos, principalmente óxido de calcio. Debido a su composición tiene una menor resistencia hidrolítica.

La inercia de los envases de vidrio para uso farmacéutico se expresa por la resistencia ofrecida a la liberación de sustancias minerales solubles en el agua. Para evaluarla se aplica uno o más de los siguientes análisis:

- Resistencia hidrolítica.
- Liberación de arsénico.
- Ensayo de transmisión espectral.

TABLA 25.7 Materiales utilizados para la fabricación de envases

Tipo de envase	Material
Envases para contener sangre humana y hemoderivados	PVC, cicloolefinas
Envases y cierres para preparaciones parenterales y oftálmicas	Polietileno con o sin aditivos PVC altamente plastificado
Envases y cierres para preparaciones parenterales	Polipropileno
Elastómeros para cierres y tubos	Siliconas reticuladas
Envases y tubos de preparados para nutrición parenteral	Polietileno-vinilacetato
Soluciones acuosas no inyectables	PVC no plastificado
Preparaciones no parenterales	Polietilentereftalato
Blísters	PVC, PVdC, cicloolefinas, fluoropolímeros
Semisólidos	Tubos de aluminio y plástico

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Según su resistencia hidrolítica, los envases de vidrio se clasifican en tres tipos:

- *Tipo I:* envases de vidrio neutro, con una elevada resistencia hidrolítica debida a la composición química del propio vidrio.
- *Tipo II:* habitualmente envases de vidrio sódico-cálcico-silícico tratados en su superficie interior para mejorar su resistencia hidrolítica.
- *Tipo III:* habitualmente envases de vidrio sódico-cálcico-silícico, con una resistencia hidrolítica menor que la de los otros dos tipos.

Esta resistencia se puede mejorar mediante un tratamiento especial de la superficie interior de los envases para conferirle mayor hidrofobicidad. Por su parte, la superficie exterior también puede ser tratada, por ejemplo, para reducir la fricción y mejorar la resistencia a la abrasión.

El vidrio seleccionado debe ser tal que no afecte a la estabilidad de la preparación o presente riesgo de toxicidad. En general, para cada preparación farmacéutica se recomienda una calidad mínima del vidrio, aunque siempre pueden usarse calidades superiores (tabla 25.8). A partir de esta información orientativa, la selección de la calidad del vidrio debe estar refrendada por los estudios experimentales de desarrollo.

TABLA 25.8 Tipo de vidrio recomendado para cada tipo de preparado farmacéutico

Tipo de vidrio	Preparado farmacéutico
Tipo I	La mayor parte de las preparaciones, sean o no para uso parenteral
Tipo II	La mayor parte de las preparaciones acuosas ácidas y neutras, sean o no para uso parenteral
Tipo III	Preparaciones no acuosas para uso parenteral Polvos para uso parenteral (excepto liofilizados) Preparaciones para uso no parenteral

Resistencia hidrolítica

Consiste en poner una muestra del vidrio, intacto o pulverizado, en contacto con agua destilada y forzar la posible cesión alcalina al agua mediante la aplicación de un ciclo agresivo de autoclavado (121 °C durante 1 h como mínimo).

Se puede realizar en el envase intacto (ensayo de superficie) o bien con el vidrio pulverizado y tamizado (ensayo en grano), ya sea de las barras de vidrio a granel o de los envases finales.

Tal como se resume en la tabla 25.9, para distinguir los tipos I y II, se pueden considerar conjuntamente los resultados de los dos tests anteriores o bien realizar un ensayo modificado de corrosión tratando con ácido fluorhídrico la superficie interna del envase (ensayo de corrosión).

El método de referencia para obtener el valor de alcalinidad es una volumetría, neutralizando las disoluciones de extracción obtenidas. También se puede aplicar la espectrometría de absorción atómica, cuantificando la presencia de sodio, potasio y calcio, cuyos óxidos contribuyen a la alcalinidad de la disolución, aunque los resultados entre ambos métodos no son comparables.

En cada ensayo, los volúmenes de ácido consumido por cada tipo difieren en un orden de magnitud, lo que permite diferenciarlos con claridad. En el ensayo de corrosión, un envase de tipo I consume volúmenes muy similares a los encontrados en el ensayo de resistencia hidrolítica de superficie. En un envase de tipo II, los valores sobrepasan ampliamente a los encontrados en el ensayo de resistencia hidrolítica de superficie y son similares, pero no mayores, que los valores de los envases de vidrio de tipo III.

Liberación de arsénico

Se aplica a los envases de vidrio para preparaciones parenterales acuosas, y consiste en analizar

TABLA 25.9 Aplicación del ensayo de resistencia hidrolítica a la clasificación del tipo de vidrio

Ensayo a realizar	Diferenciación
Ensayo de superficie	Tipos I o II frente a tipo III
Ensayo del vidrio en grano Ensayo de corrosión	Tipo I frente a tipos II o III

mediante espectrometría de absorción atómica el arsénico cedido en las mismas soluciones de extracción del ensayo de resistencia hidrolítica en superficie.

Ensayo de transmisión espectral

Se aplica a los envases de vidrio coloreado. Consiste en medir la transmitancia de una muestra representativa del espesor medio de la pared en la región espectral de 290-450 nm. La transmisión de los envases para uso no parenteral no sobrepasa el 10% a ninguna de las longitudes de onda, y la de las preparaciones parenterales es mayor, dependiendo del volumen nominal dosificado.

La inercia del vidrio es idónea para la fabricación de viales. En casos especiales (problemas de incompatibilidad, búsqueda de una mejor resistencia mecánica, etc.), se puede recurrir a otro tipo de materiales, como puede ser el vidrio siliconado o las cicloolefinas. Todas estas opciones son poco eficientes industrialmente por la requerida estandarización de su fabricación, su elevadísimo coste o ambas cosas a la vez.

MATERIALES PARA ENVASES DESTINADOS A CONTENER SANGRE HUMANA Y HEMODERIVADOS

Se distinguen dos tipos: los materiales para envases se elaboran a base de cloruro de vinilo polimerizado (PVC) y plastificado, con un contenido mínimo del 55% de PVC y varios aditivos. Se definen por la naturaleza y proporciones de sus componentes. Los materiales para tubos y conexiones están constituidos a base de un mínimo del 55% de PVC plastificado con altas cantidades de dietilhexilftalato con un contenido máximo de 1 ppm de cloruro de vinilo libre.

Poliolefinas

Se obtienen de la polimerización de etileno y/o propileno, gases incoloros en condiciones ambientales, con no más de un 25% de homólogos superiores (C_4 a C_{10}) o de ácidos carboxílicos o ésteres.

La mayoría de las poliolefinas son ambientalmente favorables, ya que no generan productos de degradación nocivos en su incineración, y en la mayoría de los casos son susceptibles de ser recicladas termoplásticamente.

El compuesto más conocido de este grupo es el polipropileno, un termoplástico que se obtiene a partir de la polimerización del propileno. Hay diferentes tipos que se clasifican por sus componentes y por su estructura química. Algunos tipos presentan alta resistencia a la temperatura, pueden esterilizarse por medio de rayos gamma y óxido de etileno.

Para otras aplicaciones los hay con buena resistencia a los ácidos, bases y solventes orgánicos. Su resistencia a la tensión es excelente en combinación con la elongación. Su resistencia al impacto es buena a temperatura ambiente, pero a temperaturas por debajo de 0 °C se vuelve frágil y quebradizo.

ENVASES DESTINADOS A PREPARACIONES PARENTERALES Y/U OFTÁLMICAS

Se utiliza el polietileno, con o sin aditivos, que se obtiene por polimerización a presión de etileno en presencia de oxígeno o de iniciadores formadores de radicales libres como catalizador. Sus propiedades varían enormemente según el procedimiento de fabricación. Existe un polietileno de alta presión que presenta una pureza y flexibilidad superiores a los polietilenos denominados de baja presión, obtenidos por copolimerización con una baja proporción de alquenos alifáticos de cadena corta.

Para optimizar sus propiedades se utiliza una serie de aditivos: antioxidantes, lubricantes o agentes antibloqueadores, y dióxido de titanio como agente opacificante, si se requiere. Una vez procesado, se presenta en forma de láminas translúcidas de espesor variable o bien directamente como envases.

Los controles analíticos que se aplican se basan en descartar la presencia de metales (Al, Cr, Ti, V, Zn, Zr) y controlar la presencia de sustancias reductoras y sustancias insolubles en disolventes orgánicos.

Para reducir los problemas logísticos y de esterilización, algunos productos estériles se acondicionan en envases de polietileno generados *in situ* mediante un sistema de inyección en un molde inmediatamente antes a su dosificación *(blow fill seal)*.

En la fabricación de envases vacíos estériles se utiliza PVC plastificado con un elevado porcentaje de plastificante, comúnmente dietilhexilftalato. Se trata de un material semipermeable que debe protegerse con un sobreembalaje impermeable a la humedad para mantener la estabili-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dad de la formulación. Sin embargo, el principal inconveniente es que los plastificantes que contiene en elevada proporción pueden resultar extraídos y pasar al fluido que contienen, con el consiguiente riesgo de contaminación. Por esta razón, y debido a la toxicidad de los productos de incineración del PVC, se tiende a reemplazarlo por otros materiales globalmente más eficientes.

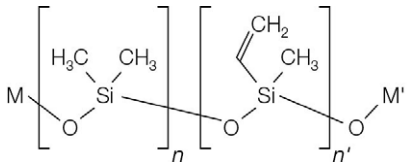
Las resinas de cicloolefina poseen también características funcionales idóneas para elaborar viales, jeringas y algunos dispositivos médicos. Su naturaleza las hace extremadamente bajas en sustancias extraíbles y no tienen iones extraíbles detectables. Resiste adecuadamente las temperaturas de autoclavado y un amplio intervalo de pH, y resulta bastante impermeable a la humedad. Permite un corte excelente y no deja prácticamente cenizas cuando se incineran.

COPOLÍMEROS PARA ENVASES Y TUBOS DESTINADOS A PREPARADOS DE NUTRICIÓN PARENTERAL

El copolímero de polietileno con vinilacetato es adecuado para fabricar tubos flexibles y transparentes de preparados de nutrición artificial, y se obtiene por copolimerización de mezclas de etileno y acetato de vinilo. El copolímero resultante no contiene más de un 25% de vinilacetato en el caso de los envases y no más de un 30% en el caso de las tubuladoras.

ELASTÓMEROS DE SILICONA PARA CIERRES Y TUBOS, Y ACEITE LUBRICANTE DE SILICONA

Se trata de un material transparente o translúcido, prácticamente insoluble en disolventes orgánicos. Se obtiene por reticulación de un polisiloxano lineal cuya fórmula general es:



Se utilizan varios agentes reticulantes, dependiendo del proceso de fabricación (extrusión, moldeado, etc.). También se utilizan modificadores de la textura y contenidos minoritarios de organosiliconas.

Dentro de este grupo de materiales están los tapones de viales para preparados inyectables, ya sean en solución, polvo estéril o liofilizado.

Para mejorar la fluidez de los tapones en las guías de alineamiento y dosificación se lubrica su superficie con una fina aplicación de aceite de silicona imperceptible *de visu*. Esto puede plantear algunos problemas de compatibilidad con la formulación o de estabilidad. Una alternativa a la lubricación con silicona es el uso de una capa teflón en la parte interna de los tapones en contacto con el producto. Esto permite varias ventajas:

- Eliminar el uso de aceite de silicona.
- Mejorar el rendimiento en las líneas de envasado y en las cámaras de liofilización.
- Reducir el riesgo de contaminación y prolongar la estabilidad del medicamento.
- Evitar la aglutinación de tapones en la autoclave y que los tapones queden adheridos por presión a las bandejas del liofilizador.

MATERIALES PARA SOLUCIONES ACUOSAS NO INYECTABLES

Se utiliza cloruro de polivinilo no plastificado o una combinación de cloruro de polivinilo y/o vinilacetato. Para modular sus propiedades pueden contener hasta un 15% de copolímeros acrílicos y/o estireno, butadieno. También pueden contener colorantes y opacificantes. Las concentraciones de monómero libre (cloruro de vinilo) deben ser inferiores a 1 ppm y las de cloro no inferiores al 80% (en PVC).

BLÍSTERS O ALVÉOLOS

Los blísters son la forma más habitual de acondicionamiento en dosis unitarias de las formas sólidas agregadas (cápsulas o comprimidos). Su característica principal son los alvéolos individuales, donde se aloja la forma que se acondiciona.

Hay diferentes formas de generar el alvéolo. Los dispositivos más simples son meros ensobradores, aptos para lotes pequeños (hospitalarios o de desarrollo). Suponen un desperdicio importante de material, por lo que, a escala industrial, se prefiere formar un alvéolo a medida, ya sea mediante vacío o bien termoformado.

Los blísters acostumbran a estar fabricados a partir de materiales flexibles poliméricos y/o laminados con metal. Los primeros blísters se realizaban con láminas de poliéster, que no confiere protección alguna frente a la humedad ambiental, por lo que comúnmente se prefiere el uso de cloruro de polivinilo, cuyas propiedades

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 25.10 Propiedades de diferentes preparados multicomponentes para elaborar blísters termoconformados

Número de láminas	1	2		3			4
Materiales	**PVC**	**PVC-ACLAR®**	**PVC-ACLAR®-PVC**	**PP-COC-PP**	**PVC/PVdC-COC-PVC/PVdC**	**PVC-PVdC-PVC**	**PVC-ACLAR®-PE/EVOH/PE-PVC**
Barrera humedad	Baja	Ultraalta	Ultraalta	Alta	Ultraalta	Ultraalta	Ultraalta
Barrera oxígeno	Baja	Ultraalta frente a gas y aromas	Media	No	Alta	Ultraalta	Ultraalta
Termoformabilidad	Ultraalta		Alta	Alta	Alta	Media	Media
Sellabilidad	Media	Sólo la cara PVC	Media	Alta	Media/alta	Baja	Media
Esterilización	EtO		EtO	Rγ y/o EtO	EtO	EtO	

resultan adecuadas para un moldeado térmico eficiente.

La máxima protección frente a la luz, oxígeno y humedad la proporcionan los blísters de aluminio/aluminio. Sin embargo, los materiales multilaminados representan una alternativa más económica, apta para un rápido procesado y de mejor presentación.

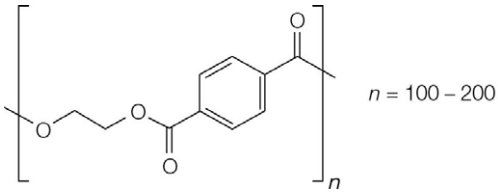
En realidad, existe toda una gama de polímeros que proporcionan diferentes grados de protección frente a la humedad y el oxígeno ambientales. Cuando no se consiguen estabilidades satisfactorias (p. ej., en caso de productos sensibles a la humedad o a la oxidación y/o productos destinados a países tropicales) se incrementa el grosor del material, o bien se recubre el PVC con una lámina de polímero impermeable. También se puede recurrir a blisters de alta impermeabilidad, formados mediante láminas multicomponentes. En ellos, la cara interior es adherible (habitualmente PVC para poderse termosellar con todos los materiales compatibles con el PVC) y la externa confiere propiedades específicas que varían cuantitativamente según el gramaje de polímero intermedio. Se pueden elaborar, por ejemplo, a base de:

- *Polivinildicloruro (PVdC)*. Forma una barrera notable frente a la humedad. Por su similitud química, suele tener temperaturas similares de termoconformado que las láminas monocapa de PVC. Sus principales ventajas son un precio contenido y que se puede procesar con los mismos dispositivos que para el PVC estándar.
- *Fluoropolímero (ACLAR®)*. Son una excepcional barrera frente a la humedad, superior a las películas de PVdC en las condiciones climáticas extremas. Buena estabilidad térmica.
- *Cicloolefinas (COC)*. Proporcionan excelentes propiedades de plasticidad en el termoconformado, brillo y claridad óptica.

En la tabla 25.10 se resumen las propiedades representativas de diferentes láminas multicomponentes comerciales.

ENVASES DESTINADOS A PREPARACIONES NO PARENTERALES

Se utiliza el politereftalato de etileno; obtenido por polimerización de ácido tereftálico o dimetiltereftalato con etilenglicol. Se pueden utilizar otros ftalatos y glicoles relacionados en proporciones minoritarias.



El contenido de acetaldehído no debe superar las 10 ppm. No debe contener más de un 0,5% de silicatos y colorantes aprobados.

TUBOS CILÍNDRICOS DE ALUMINIO Y PLÁSTICO

A pesar de su uso difundido, los tubos metálicos no están descritos en farmacopea. Inicialmente eran de plomo o estaño; en la actualidad se fabrican exclusivamente por extrusión de aluminio a presión en plantas especializadas. Uno de sus dos extremos se fabrica ciego, con una boquilla apta para un tapón que permitirá posteriormente la administración del medicamento. El otro extremo está abierto para dosificar en su interior el producto y cerrarlo después por plegado del metal sobre sí mismo.

Para evitar problemas de incompatibilidad, el interior del tubo está recubierto de una resina epoxídica de naturaleza inerte cuya naturaleza se selecciona en base a su compatibilidad con los componentes del producto contenido.

Con la misma finalidad se utilizan también tubos de plástico. En comparación con los tubos de aluminio, el plástico es un producto que puede resolver alguna interacción química con las resinas epoxi, pero es un material permeable que permite la pérdida de agua, hecho que debe tenerse en cuenta en los estudios de estabilidad.

También se utilizan tubos de materiales laminados, formados por la superposición de láminas de plástico sobre una fina lámina metálica central. Este tipo de tubos recoge las ventajas del plástico y el aluminio. Están formados a base de una lámina metálica recubierta de plástico en sus dos caras. Esto permite conseguir la flexibilidad e impermeabilidad de los tubos de aluminio junto a la inercia del material plástico en contacto con el producto del interior.

CAPÍTULO 26

Acondicionamiento de medicamentos

Gema Julia Muñoz de Mier

INTRODUCCIÓN

El acondicionamiento es necesario para que los preparados farmacéuticos puedan llegar al usuario como auténticos medicamentos, en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

Las operaciones de acondicionamiento son el envasado, etiquetado y estuchado.

TIPOS DE ACONDICIONAMIENTO

Se distinguen dos tipos de acondicionamiento de medicamentos: acondicionamiento primario y acondicionamiento secundario.

El Real Decreto 2236/1993 de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano, define los dos tipos de acondicionamiento:

1. *Acondicionamiento primario*: envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento. Los elementos que lo componen son envase y etiqueta.
2. *Acondicionamiento secundario:* embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario. Los elementos que lo componen son estuche o caja y prospecto.

Funciones del acondicionamiento

1. *Protección frente a factores externos.* Es la función más importante, porque incide sobre la estabilidad y apariencia del medicamento. El acondicionamiento deberá proporcionar protección:
   - **a)** *Física:* evitar que el medicamento se deteriore debido a golpes, caídas, pinchazos, abrasiones, etc.
   - **b)** *Ambiental:* existen factores como la humedad, la temperatura, la luz y los gases atmosféricos, que pueden afectar a los medicamentos.
   - **c)** *Biológica:* evitar el ataque de animales (roedores, pájaros, insectos, etc.), o el crecimiento y desarrollo de bacterias, hongos o levaduras.
   - **d)** *Química:* se deben evitar reacciones de degradación que sean origen de una interacción entre el interior y el exterior del envase mediante el empleo de un cierre totalmente hermético. Siempre se debe evitar la interacción continente-contenido que pueda originar fenómenos como adsorción sobre la superficie interna del recipiente, absorción, corrosión, erosión, etc. Todos estos fenómenos pueden ocasionar cambios en el contenido por pérdida de los componentes, aparición de nuevas sustancias, cambios en sus características organolépticas, modificaciones de pH, precipitaciones, turbidez, etc.
   - **e)** *Pasiva:* impedir la inadecuada utilización del medicamento en determinadas situaciones utilizando sistemas de cerrados como sellado por fusión de las ampollas, el termosellado de las tiras y blísters o los cierres con anillas de seguridad.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

2. Presentar información necesaria para conocer el medicamento. El acondicionamiento debe presentar toda la información necesaria para conocer el medicamento, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos, etc., con el fin de que la administración de este sea segura. Toda esta información tiene que venir recogida en el etiquetado del acondicionamiento primario, en el prospecto y en el acondicionamiento secundario. El contenido debe ser aprobado por las autoridades sanitarias, se presentará, al menos, en lengua española, y si se quiere en otros idiomas, siempre que figure la misma información (se acompañará la documentación acreditativa de la fidelidad de la traducción). Cualquier modificación en esta información debe ser autorizada previamente por la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, y siempre tendrá que ser conforme a la ficha técnica. Cualquier consumidor tiene el derecho y la obligación de conocer: el laboratorio que lo ha fabricado, su fecha de caducidad, la composición, las contraindicaciones, las reacciones adversas, el modo de administración, las precauciones de uso, etc. Todo ello para evitar problemas que podrían derivarse del desconocimiento de cualquiera de estos aspectos. Por lo que el farmacéutico debe instar al consumidor a que lea la información con detenimiento.
3. Conferir características de identificación.
4. Proporcionar una presentación y mejorar el aspecto final del medicamento.

Selección

Para seleccionar el envase que va a contener el medicamento hay que tener en cuenta criterios científicos, técnicos, comerciales, legales y estéticos.

Por otro lado, la elección de un envase depende de las características fisicoquímicas del producto a envasar, la forma farmacéutica, la vía de administración y aspectos comerciales; también se tiene en cuenta el tipo de paciente al que va a ir destinado. Se deben estudiar las incompatibilidades entre el material de acondicionamiento y las sustancias activas y excipientes, para evitar interacciones.

Acondicionamiento primario

Es el recipiente que contiene el medicamento. Su diseño tiene que estar adaptado a la forma de administración y a la dosificación de este.

El cierre, si existiera, también forma parte del acondicionamiento primario.

El acondicionamiento primario tiene que reunir una serie de requisitos:

- No debe reaccionar con el preparado.
- No debe ceder componentes al preparado.
- No se debe producir ni adsorción ni absorción del preparado.
- No debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del preparado.
- Debe proteger al preparado de los agentes externos.
- Debe incluir los mismos datos en su etiquetado que el acondicionamiento secundario, excepto el cupón precinto del Sistema Nacional de Salud.

Existen algunos casos particulares:

- Que el medicamento posea un acondicionamiento primario muy pequeño y no se puedan incluir todos los datos. En estos casos sólo son necesarios los siguientes datos: nombre del medicamento, lote de fabricación, fecha de caducidad, vía de administración y el contenido (peso, volumen o unidades). En estos casos, será el acondicionamiento secundario el que incluirá el resto de datos.
- Que el medicamento no posea acondicionamiento secundario. En estos casos, toda la información que debería venir en él tendrá que aparecer en el envase primario.

Por otro lado, debe reunir las características específicas para cada tipo de preparado, según su naturaleza y los riesgos a que pueda ser expuesto.

ENVASES

El envase es el lugar donde va alojado el preparado farmacéutico, en contacto directo con él, por lo que su selección es muy importante.

Se pueden clasificar siguiendo diferentes criterios (forma, tamaño, material con que han sido elaborados, etc.).

La Farmacopea Europea distingue los siguientes tipos de recipientes:

- Recipiente unidosis: contiene preparación destinada a ser utilizada en una sola administración.
- Recipiente multidosis: contiene cantidad de producto para dos o más dosis.

- Recipiente bien cerrado: protege de la pérdida de contenido, en condiciones normales de conservación y transporte, y de su contaminación por materias sólidas o líquidas.
- Recipiente hermético: impermeable a sólidos, líquidos y gases, en condiciones normales.
- Recipiente sellado: envase cerrado por fusión.
- Recipiente con cierre inviolable: con un dispositivo especial que revela si ha sido abierto.
- Envase con cierre a prueba de niños: va provisto de un cierre que impide que sea abierto por los niños.
- Envases para sangre humana y hemoderivados: son envases cilíndricos, de paredes más o menos gruesas, de vidrio neutro, transparente e incoloro de una capacidad variable.

Más frecuente es, sin embargo, una clasificación que atiende tanto a la naturaleza del contenido envasado como al material y la forma del envase.

Desde este punto de vista, cabe distinguir los envases siguientes:

1. *Formas líquidas:*
   - **a.** *Vía oral:* recipientes tanto de plástico como de vidrio, con capacidad variable: desde 5 ml (ampollas y viales bebibles) hasta 200 ml en jarabes, soluciones o suspensiones orales.
   - **b.** *Vía parenteral:* véase capítulo 34.
   - **c.** *Vía rectal y tópica:* recipientes de materiales y capacidad variables: desde los menores de 5 ml para colirios, soluciones nasales, etc., hasta los de mayor tamaño de 500 ml para enemas. Son de aspecto variado, dependiendo de la forma farmacéutica y del modo de administración, y pueden llevar, cuando sea necesario, algún dispositivo para facilitar la administración del medicamento.
2. *Formas semisólidas:*
   - **a.** *Pomadas y cremas:* en tubos de plástico o metal de capacidad variable.
   - **b.** *Supositorios:* se envasan individualmente en láminas de plástico o aluminio selladas.
3. *Formas sólidas:*
   - **a.** *Blísters:* constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior. La primera de ellas puede ser de aluminio o cloruro de polivinilo, solo o en combinación con otras sustancias, y la inferior es de aluminio.
   - **b.** *Tiras:* son dos láminas de plástico, papel y aluminio, cerradas mediante el termosellado en los bordes alrededor de cada dosis.
   - **c.** *Tubos de plástico o metal* con tapones que llevan un desecante y se cierran a presión.
   - **d.** *Frascos de plástico o vidrio* con cierre de rosca.
   - **e.** *Sobres unidosis* de láminas mixtas de aluminio y papel que están desplazando a los anteriores por presentar mayor protección frente a agentes externos.

CIERRES

El cierre en el acondicionamiento primario está condicionado por el tipo de envase que se utilice, y será según los requisitos del producto.

Se pueden conseguir diferentes grados de protección, por ejemplo, si interesa cierre hermético, el sellado sería mediante fusión utilizando ampollas de vidrio. Si tan sólo interesa un cierre bacteriológico, se podrían utilizar viales cerrados con tapón de caucho.

Además, sirve como elemento de seguridad, ya que existen cierres en los que es posible ver si el medicamento ha sufrido alguna manipulación garantizando al consumidor una máxima seguridad (envases blísters, ampollas de vidrio, cierres con anillas de seguridad, etc.).

El cerrado se puede efectuar mediante:

- *Compresión física:* tapones con agentes desecantes que cierran a presión para tubos cilíndricos destinados a formas sólidas, obturadores y tapones de rosca para frascos, tapones de rosca para tubos destinados a formas semisólidas y tapones de caucho para viales.
- *Sellado por calor:* se incluyen el sellado por fusión de las ampollas de vidrio y los envases de blísters y de tiras para formas sólidas. Se trata de termosellado, sistema en el que deben controlarse una serie de factores: temperatura, presión, tiempo, período de refrigeración.

Las cualidades que hay que tener en cuenta a la hora de elegir un cierre son:

- Resistencia y compatibilidad con el contenido, ya que según la posición del envase podría entrar en contacto con el cierre.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Prevención de intercambio con el exterior hasta un nivel permitido.
- Capacidad para seguir siendo efectivo una vez abierto por primera vez.
- Aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta velocidad necesarias para una producción industrial.
- Facilitar la salida del producto, su dosificación y administración.
- Ofrecer resistencia a la apertura por los niños.
- Que se adecue al recipiente y sea decorativo.

Ensayos de los sistemas de cerrado:

- *Control de entrada de humedad:* se coloca un desecante en el interior del envase y se pesa para ver su incremento tras ser almacenado en condiciones de elevada humedad.
- *Evaluación de pérdidas:* se introduce líquido en el envase y se detecta u observa cualquier pérdida de líquido tras su almacenamiento en condiciones de elevada temperatura y baja humedad relativa.
- *Determinación de estanqueidad:* se pone el envase cerrado bajo el agua y se aplica vacío, se observa si entra o sale líquido; generalmente se añade un colorante al agua para visualizarlo mejor.

Acondicionamiento secundario

Lo forman el estuche o caja y el prospecto.

A diferencia del primario, no va en contacto directo con el producto, se trata del embalaje exterior y no es imprescindible en todos los medicamentos.

ESTUCHE

Es una caja generalmente de cartulina, satinada, para conseguir una mejor presentación y proteger de la humedad.

Tiene las funciones de proteger al envase primario frente a los golpes y permitir la identificación externa del medicamento.

Además, es la principal y más directa información sobre el medicamento. Esta información se presenta en lo que se conoce como etiquetado.

El etiquetado está regulado por el Real Decreto 2236/1993, que enumera los datos que han de añadirse obligatoriamente. Estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, comprensibles e indelebles.

Según el anexo I de este decreto, la información que ha de incluirse en el embalaje exterior de los medicamentos es:

- Nombre del medicamento, formado por su denominación, dosificación y forma farmacéutica, y la mención de los destinatarios: lactantes, niños o adultos, si procede; cuando el producto contenga hasta tres principios activos, se incluirá su Denominación Oficial Española (DOE), en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) o, en su defecto, la denominación común.
- Nombre del medicamento en alfabeto braille.
- Composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por unidad de administración.
- Relación de los excipientes de declaración obligatoria. Cuando se trate de un inyectable, una preparación tópica o un colirio, deberán indicarse todos los excipientes.
- Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de administración.
- Forma de administración y vía de administración.
- Advertencia: «Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños».
- Advertencias especiales, cuando se requieran.
- Para radionucleidos: condiciones de transporte de mercancías peligrosas.
- En el caso de gases medicinales: especificaciones técnicas, condiciones de suministro y transporte, y símbolos correspondientes.
- Fecha de caducidad. Los medicamentos con una estabilidad reducida después de su reconstitución, dilución o su apertura indicarán el tiempo de validez de la preparación reconstituida, diluida o tras su apertura, e incluirán un recuadro para la consignación por los usuarios de la fecha de apertura.
- Precauciones particulares de conservación.
- Precauciones especiales de eliminación y símbolos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios para facilitar los sistemas de recogida de medicamentos y favorecer la protección del medio ambiente.
- Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización.
- Código nacional.
- Lote de fabricación.
- Para los medicamentos no sujetos a prescripción médica, la indicación de uso.
- Condiciones de prescripción y dispensación.
- Símbolos, siglas y leyendas (anexo IV del Real Decreto 1345/2007) (tablas 26.1 y 26.2).

TABLA 26.1 Siglas que deben ir incluidas en el cartonaje de los medicamentos

Siglas	Significado
EFP	Medicamento publicitario
H	Medicamento de uso hospitalario
DH	Diagnóstico hospitalario
ECM	Especial control médico
TLD	Medicamentos de dispensación renovable
MTP	Medicamentos tradicionales a base de plantas

- Recuadro o espacio en blanco que permita indicar la posología, duración del tratamiento y frecuencia de uso.
- Cupón precinto del Sistema Nacional de Salud, cuando proceda.

Las siglas que pueden encontrarse en el cartonaje de los medicamentos deberán estar situadas en el ángulo superior derecho de las dos caras principales del embalaje exterior, al lado derecho o debajo del código nacional (tabla 26.1).

Los símbolos deberán situarse en otro lugar bien visible del embalaje exterior para garantizar su máxima legibilidad (tabla 26.2).

Las leyendas que acompañarán a los símbolos y siglas en el embalaje exterior, según proceda, deben ir en lugar bien visible, y son las siguientes:

- «Medicamento no sujeto a prescripción médica».
- «Medicamento sujeto a prescripción médica» (en mayúsculas, en negrita y en color que destaque con el fondo).
- «Uso hospitalario».
- «Diagnóstico hospitalario».
- «Especial control médico».
- «Medicamento homeopático».
- «Basado exclusivamente en su uso tradicional» (en los medicamentos tradicionales a base de plantas).

Además, en todas las especialidades farmacéuticas debe figurar el código de barras.

PROSPECTO

El prospecto se elaborará de conformidad con la ficha técnica, y deberá incluir los siguientes datos, en este orden:

1. *Para la identificación del medicamento:*
   a. Denominación del medicamento, seguida de la dosificación y de la forma farmacéutica y, cuando proceda, la mención de los destinatarios: lactantes,

TABLA 26.2 Símbolos que deben aparecer en el etiquetado de los medicamentos

Símbolo	Significado
	Dispensación sujeta a prescripción médica
	Dispensación con receta oficial de estupefacientes
	Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas (incluidas en el anexo I)
	Medicamentos que contengan sustancias psicotrópicas (incluidas en el anexo II)
	Conservación en frigorífico
	Afectan a la capacidad de conducir o manejar maquinaria peligrosa
	Medicamentos que pueden producir fotosensibilidad
	Material radiactivo
	Gas medicinal comburente

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

niños o adultos. Cuando el producto no contenga más que un único principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía, se incluirá la DOE, en su defecto, la DCI o, en su defecto, su denominación común o científica.

b. Grupo farmacoterapéutico, o tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles para el consumidor o usuario.

2. *Indicaciones terapéuticas.*

3. *Enumeración de las informaciones necesarias previas a la toma del medicamento:*

a. Contraindicaciones.

b. Precauciones de empleo adecuadas.

c. Interacciones medicamentosas y otras interacciones (p. ej., alcohol, tabaco, alimentos) que puedan afectar a la acción del medicamento.

d. Advertencias especiales que deberán: *a)* tener en cuenta la situación particular de ciertas categorías de usuarios (niños, mujeres embarazadas o durante el período de lactancia, ancianos, deportistas, personas con ciertas patologías específicas); *b)* mencionar los posibles efectos del tratamiento sobre la capacidad para conducir un vehículo o manipular determinadas máquinas, y *c)* incluir las advertencias relativas a los excipientes cuyo conocimiento sea importante para una utilización segura y eficaz del medicamento.

4. *Instrucciones necesarias y habituales para una buena utilización, en particular:*

a. Posología.

b. Forma y, si fuese necesario, vía de administración; así como, en su caso, las instrucciones para la preparación extemporánea del medicamento con objeto de una correcta administración.

c. Frecuencia de administración, precisando, si fuese necesario, el momento en que deba o pueda administrarse el medicamento.

d. En caso de los medicamentos radiofármacos, todas las precauciones que deban tomar el usuario y el paciente durante la preparación y administración del medicamento, y, en caso necesario, cuando la naturaleza del medicamento lo requiera.

e. Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada.

f. Medidas que deban tomarse en caso de sobredosis (p. ej., síntomas, tratamiento de urgencia).

g. Actitud que deba tomarse en caso de que se haya omitido la administración de una o varias dosis.

h. Indicación del riesgo de síndrome de abstinencia, si procede.

i. Recomendación específica de consultar al médico o farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

5. *Descripción de los efectos adversos que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, medidas que deban adoptarse.* Se indicará expresamente al usuario que debe comunicar a su médico o a su farmacéutico cualquier efecto adverso que no estuviese descrito en el prospecto.

6. *Referencia a la fecha de caducidad que figure en el envase, con:*

a. Una advertencia para no sobrepasar esta fecha y, en su caso, otra advertencia para indicar el período de validez máximo de aquellos preparados con una estabilidad reducida después de su dilución, de su reconstitución o después de abrir el envase.

b. Si procede, las precauciones especiales de conservación y, en su caso, las condiciones de conservación para los preparados después de su dilución, su reconstitución o después de abrir el envase.

c. En su caso, una advertencia con respecto a ciertos signos visibles de deterioro.

d. Precauciones que deban adoptarse para la eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él.

7. *Composición cualitativa completa (en principios activos y excipientes), así como la composición cuantitativa en principios activos, para cada presentación del medicamento, utilizando las DOE o, en su defecto, las DCI, o, en su defecto, las denominaciones comunes o científicas.*

8. *Forma farmacéutica y el contenido en peso, en volumen, o en unidades de administración, para cada presentación del medicamento.*

9. *Nombre y dirección del titular de la autorización de comercialización y, en su caso, de su representante local.*

10. *Nombre y dirección del responsable de la fabricación, si difiere del titular.*
11. *Cuando el medicamento se autorice mediante procedimiento de reconocimiento mutuo y procedimiento descentralizado con diferentes nombres en los estados miembros afectados, una lista de los nombres autorizados en cada uno de los estados miembros.*
12. *Fecha de la última revisión del prospecto.*
13. *Deberá figurar la frase: «Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance y vista de los niños».*

MATERIALES DE ACONDICIONAMIENTO

El material del que están hechos los envases debe reunir los siguientes requisitos:

- Resistencia mecánica y térmica.
- Impermeables a los componentes de la formulación.
- El material debe aislar al fármaco de todos los factores externos (aire, humedad y radiaciones luminosas) para preservar su esterilidad.
- Inerte al contenido.
- Económico, inocuo y no tóxico.
- Debe adaptarse a la manipulación del envase.

El material que integra los envases de los medicamentos depende del tipo de envase y de lo que vaya a contener (tabla 26.3).

TABLA 26.3 Material de envasado según el tipo de envase

Tipo de envase	Material del envase
Aerosoles, nebulizadores	Vidrio, metal y plástico
Ampollas	Vidrio
Blísters	Plástico y metal
Frascos	Plástico o vidrio
Jeringas precargadas	Plástico o vidrio
Láminas selladas	Plástico o metal
Sobres	Plástico, metal y papel
Bolsas	Plástico
Tubos	Plástico o metal
Viales	Vidrio o plástico

Vidrio

Es uno de los materiales más utilizados en el sector farmacéutico, dada su transparencia, brillo, baja permeabilidad a la humedad y gases atmosféricos, si bien presenta el inconveniente de su elevado peso y su fragilidad.

Es un material con estructura química y composición variable. Está compuesto por diferentes elementos que se unen para formar una estructura reticular que varía según los elementos que la forman. El oxígeno es el elemento constante en la composición del vidrio que se une al silicio o al boro para formar el retículo vítreo (estructura base del vidrio). Para poder modificar las propiedades de esta estructura base se emplean otras sustancias conocidas, como elementos deformadores de retículo (sodio, potasio, calcio, bario), y otro grupo de elementos (aluminio, hierro, plomo, titanio, etc.), que son iones que pueden actuar como formadores o deformadores del retículo. La combinación adecuada de estos elementos da lugar a distintos tipos de vidrio.

Se utilizan envases incoloros para que permitan el examen visual de su contenido, salvo en preparaciones sensibles a la luz, cuyos envases pueden ser coloreados.

La superficie interna de los envases de vidrio puede someterse a tratamientos para mejorar su resistencia hidrolítica, para darle propiedades hidrofóbicas, etc.

CLASIFICACIÓN

La estabilidad química de los envases de vidrio se expresa por la resistencia hidrolítica. Se entiende como resistencia hidrolítica la ofrecida por el vidrio para ceder sustancias minerales solubles en agua en determinadas condiciones de contacto entre el agua y la superficie interior del envase. En función de esto, los envases de vidrio se clasifican en tres tipos.

Vidrio tipo I

Es un vidrio neutro o borosilicatado que contiene cantidades importantes de óxido bórico. Presenta una elevada resistencia hidrolítica y fuerte resistencia a los cambios bruscos de temperatura. Es el de mayor calidad, pero por su elevado coste se usa sólo para situaciones especiales (sangre humana, hemoderivados).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Vidrio tipo II

Vidrio sódico-cálcico-silícico tratado con anhídrido sulfuroso para neutralizar parte de los radicales básicos presentes en la superficie del vidrio, dando sulfatos de sodio y calcio, que son fácilmente arrastrados por el lavado con agua.

Se utiliza para preparaciones acuosas de uso parenteral ácidas o neutras.

Vidrio tipo III

Vidrio sódico-cálcico-silícico que por su contenido en óxidos de metales alcalinotérreos presenta una resistencia moderada o débil frente a la hidrólisis.

Se utiliza para envasado de polvos o para inyectables líquidos que no contengan agua (vehículos no acuosos).

ENSAYOS

Resistencia hidrolítica

Enjuagar cuidadosamente con agua tres veces como mínimo cada envase justo antes del ensayo. Dejar escurrir y después llenar los envases con agua hasta el volumen de llenado, tapar los frascos con cristalizadores (o vidrios de reloj) de vidrio neutro o con hojas de aluminio previamente lavadas con agua, cerrar las ampollas por fusión del vidrio y colocar los envases sobre el cestillo del autoclave, de forma que queden por encima del nivel del agua de la cubeta. Cerrar el aparato y efectuar las operaciones siguientes:

- Calentar el autoclave a 100 °C y permitir que el vapor escape por la válvula de purga durante 10 min.
- Elevar la temperatura de 100 a 121 °C en 20 min.
- Mantener la temperatura de 121 ± 1 °C durante 60 min.
- Reducir la temperatura de 121 a 100 °C en 40 min, purgando para evitar la formación de vacío.

Retirar los envases del autoclave y enfriarlos bajo un chorro de agua corriente. Efectuar la valoración en la hora siguiente a la retirada de los envases del autoclave, reunir los líquidos de ensayo procedentes del conjunto de los envases tratados y mezclar, introducir el volumen indicado en un matraz cónico. En otro matraz cónico idéntico, introducir el mismo volumen de agua, adicionar disolución de rojo de metilo a cada matraz cónico, a razón de 0,05 ml por cada 25 ml de líquido, valorar el blanco con ácido clorhídrico 0,01 M, a continuación, valorar el líquido problema con el mismo ácido, hasta que el color del viraje sea idéntico al obtenido en la valoración del blanco; restar el valor obtenido en la valoración del blanco del obtenido en la valoración del líquido problema y expresar los resultados en mililitros de ácido clorhídrico 0,01 M por 100 ml.

Transmisión de la luz a través de los envases de vidrio coloreado que protegen de la luz

Romper los envases de vidrio, o bien cortarlos con una sierra circular, seleccionar los fragmentos que representen el espesor medio de la pared y ajustarlos para adaptarlos al espectrofotómetro. Antes de montar la muestra en el soporte, lavarla, enjuagarla y secarla con un paño, montar la muestra con la ayuda de cera o de cualquier otro método adecuado, evitando dejar huellas dactilares u otras marcas; colocar la porción de vidrio en el espectrofotómetro con su eje cilíndrico paralelo a la rendija, medir la transmitancia de la sección, frente al aire, en la región espectral de 290 a 450 nm continuamente o a intervalos de 20 nm. La transmisión de la luz observada en los envases de vidrio coloreado, destinados a preparaciones de uso no parenteral, no sobrepasa el 10% a cualquier longitud de onda dentro del intervalo de 290 a 450 nm, sin tener en cuenta el tipo de vidrio ni la capacidad del envase.

Resistencia a los choques térmicos

Los envases no deben romperse, estallar o quebrarse cuando:

- Se introducen vacíos en un autoclave y la temperatura se aumenta hasta 140 °C en 30 min, aproximadamente, y se mantiene a esta temperatura durante 30 min.
- Se introducen vacíos en una estufa, cuya temperatura aumenta gradualmente hasta unos 250 °C en 30 min, y se mantiene a esta temperatura durante 1 h.
- Se llenan al 70% de su capacidad con una disolución de cloruro de sodio de 9 g/l y se enfrían progresivamente al aire hasta −20 °C, para a continuación mantenerlos a esta temperatura durante 24 h.
- Se someten a una modificación brusca de la temperatura, introduciendo los envases llenos de agua del grifo.

- Sucesivamente en dos baños maría con una diferencia de temperatura de al menos 40 °C.

Resistencia a la centrifugación

Llenar el envase con agua hasta alcanzar la capacidad máxima graduada e introducirlo en una centrífuga apropiada, equilibrar la centrífuga y llevarla hasta una velocidad de 2.000 g en al menos 1 min. El envase resiste como mínimo durante 30 min.

Plástico

En los últimos años, este material se ha ido introduciendo como uno de los principales constituyentes de los envases de medicamentos.

El plástico es un material con estructura química diversa compuesto por sustancias poliméricas de elevado peso molecular. Es un sólido que puede ser moldeable durante su procesamiento por tener elevada plasticidad. Tiene una serie de ventajas frente a otros materiales, como su bajo peso, ser resistente a los golpes, poseer baja reactividad, ser económico y con una gran versatilidad. Tiene también ciertos inconvenientes, como problemas de cesión de algún constituyente del envase, fenómenos de adsorción o absorción, permeabilidad, baja resistencia frente al calor, es menos transparente que el vidrio, etc.

Existe gran variedad de tipos de plásticos integrantes de estos envases dada la existencia de más de 100 polímeros que pueden formar parte de su estructura.

En su composición lleva una serie de constituyentes: polímeros, aditivos que se añaden para conferir al producto final determinadas propiedades y residuos derivados del proceso de polimerización como monómeros y disolventes. Entre los aditivos se encuentran:

- Lubricantes: contribuyen en el procesamiento del material.
- Estabilizantes: evitan la degradación por el efecto de la luz y temperatura.
- Plastificantes: proporcionan flexibilidad.
- Antiestáticos: previenen el desarrollo de cargas electrostáticas en la superficie de los envases.
- Otros: antioxidantes, colorantes, reforzadores mecánicos (reducen el coeficiente de fricción).

CLASIFICACIÓN

Se clasifican según los polímeros que los componen. Existe gran diversidad con cualidades y costes muy variados. En general, se clasifican en dos categorías:

1. *Polímeros termoplásticos.* Son plásticos rígidos a temperaturas normales, pero que pueden ser fundidos a altas temperaturas y, por lo tanto, reprocesados. Los más habituales:
   - **a.** *Epóxidos:* son muy caros, aunque presentan ventajas, se usan poco.
   - **b.** *Siliconas:* para revestimiento de los viales y ampollas.
   - **c.** *Resinas polivinílicas:* como cloruro de polivinilo y polivinilpirrolidona (PVP). Son muy utilizados para envases de sangre humana e inyectables de gran volumen.
   - **d.** *Poliestireno:* muy usado, porque aísla muy bien de la humedad. Para fabricación de jeringas.
   - **e.** *Resinas poliacrílicas:* en fabricación de tapones, presenta gran resistencia mecánica, escasa absorción de agua y gran resistencia a las condiciones ambientales; como inconveniente, su baja resistencia al calor.
   - **f.** *Poliamidas:* como el nailon, muy usado para la fabricación de láminas.
   - **g.** *Poliuretano:* como material de acondicionamiento.
   - **h.** *Poliolefinas:* como polietileno y polipropileno.
   - **i.** *Policarbonatos.*
2. *Plásticos termoendurecidos.* Son los que experimentan un cambio químico durante el prensado en caliente que los endurece, sin que puedan ser ablandados. Su uso se reserva para cuando se necesita una elevada estabilidad térmica, como en los casos en que se van aplicar altas temperaturas para su esterilización. Entre estos están los derivados del formaldehído (formaldehído de melanina, de fenol y el de urea).

ENSAYOS

- Ensayos de identificación del polímero y de sustancias auxiliares (plastificantes, estabilizantes, etc.). Las técnicas empleadas son espectroscopia IR y cromatografía. Se trocea el material plástico, se añade un volumen determinado de agua y se lleva al autoclave a esterilizar; cuando está frío, en esa agua se determinan cloruros, iones amonio, metales pesados, sulfatos y sustancias reductoras.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

- Ensayos de resistencia, permeabilidad, aspecto, capacidad, dimensiones, peso y variación del pH.

Metales

Es el material utilizado para elaborar envases para aerosoles a presión, tubos y cápsulas metálicas para el cierre de viales. El aluminio es el metal más utilizado.

Material compuesto

Compuestos laminados mixtos formados por diferentes asociaciones, generalmente de aluminio y diversos tipos de plástico. Se utilizan como envases primarios de comprimidos, supositorios, ya que mediante el termosellado de las láminas se consigue un envase individual de óptimas condiciones.

Papel y cartón

Materiales que forman los estuches, cajas y prospectos que contienen los medicamentos. Poseen una función de información y de protección del contenido.

Está formado por fibras celulósicas entrelazadas. En función del gramaje del papel, se distinguen: cartón, cartoncillo y cartulina, materiales que mayoritariamente se utilizan para elaborar el envase externo de los productos farmacéuticos. Se satinan para protegerlos de la humedad.

Elastómeros y cierres elastoméricos

Se utilizan para elaborar tapones de viales o cierres de cartuchos inyectables.

Deben permitir la comunicación entre el interior y el exterior del envase sin perder sus condiciones de esterilidad.

Están compuestos por sustancias base a las que se añaden aditivos para modificar sus características:

- *Elastómeros base:* caucho natural, sintéticos y de siliconas. Antes de su utilización se someten a vulcanización para disminuir su plasticidad y aumentar su elasticidad; como agente vulcanizante se usa el azufre, y se somete a presión y temperatura elevadas.
- *Aditivos:* aceleradores de la vulcanización (moléculas orgánicas), antioxidantes para prevenir el ataque del oxígeno, sustancias de carga (polvos inertes), plastificantes y colorantes.

ENSAYOS

Acidez, alcalinidad, aspecto, cloruros, densidad, dimensiones, espectro IR y UV, fusión, idoneidad con viales, ignición, iones amonio, metales pesados, residuo por incineración, residuo seco, sulfuros volátiles, sustancias reductoras y turbidez.

PARTE 5

Formas farmacéuticas

Índice de capítulos

27. Comprimidos 293
28. Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas 311
29. Comprimidos especiales 325
30. Cápsulas gelatinosas flexibles 335
31. Cápsulas gelatinosas rígidas 343
32. Otras formas sólidas orales 355
33. Formas líquidas de administración oral 361
34. Formas de administración parenteral 373
35. Formas de administración pulmonar 387
36. Formas de administración ocular 393
37. Formas de administración ótica y nasal 401
38. Formas de administración cutánea 411
39. Formas de administración rectal 425
40. Formas de administración vaginal 435

CAPÍTULO 27

Comprimidos

Manuel Córdoba Díaz

CONCEPTO Y CLASIFICACIÓN

Las formas farmacéuticas sólidas, *a priori*, presentan ventajas con respecto a las líquidas o semisólidas, como su mayor estabilidad y que no necesitan sistemas de medida de cada dosis para su administración, hecho por el que formas de dosificación como las *píldoras* (obtenidas por moldeo) o los *polvos medicamentosos* han estado entre las formas sólidas de mayor uso durante siglos. En el siglo XIX surgen nuevas formas sólidas, como las *cápsulas de gelatina duras,* las *cápsulas blandas,* las *tabletas* (obtenidas por moldeo) y los *comprimidos* (obtenidos por compresión). Los primeros comprimidos medicamentosos datan de 1843, cuando el escritor, pintor e inventor inglés *William Brockedon* registró una patente en la que se describía la fabricación de «*píldoras, pastillas y minas de lápices de grafito*» y la utilización de un sencillo sistema de compresión con punzones metálicos. En 1872, los *hermanos Wyeth*, farmacéuticos en Filadelfia (Estados Unidos), registran por primera vez el término «*compressed tablet*» y crean la primera máquina capaz de fabricar comprimidos en serie. Hoy en día los comprimidos constituyen la forma farmacéutica más usada en el arsenal terapéutico.

Según el texto oficial de la Real Farmacopea Española (RFE), los comprimidos se definen como «*preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis única de uno o más principios activos, que se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas y están destinados a la administración por vía oral*». Esta definición, como vemos, restringe esta forma farmacéutica a la vía de administración oral. Si bien es cierto que la gran mayoría de comprimidos que se diseñan y fabrican van destinados a esta vía, no hay que olvidar que también se diseñan comprimidos para administración por otras vías, como rectal, vaginal, etc. La RFE recoge esos tipos de comprimidos especiales dentro de los preparados destinados a cada vía de administración.

Como forma farmacéutica, los comprimidos presentan una serie de ventajas que han hecho que sustituyan a otras formas, como píldoras, pastillas o tabletas:

- Gran versatilidad en cuanto a formas y tamaños.
- Elevada exactitud de dosificación, teniendo incluso la posibilidad de hacer comprimidos fracturables.
- Facilidad de manejo y administración por parte del enfermo.
- Facilidad de envasado y almacenamiento.
- Posibilidad de producción a escala industrial.
- Posibilidad de enmascarar propiedades organolépticas desagradables con diferentes estrategias, como el recubrimiento pelicular, grajeado, incorporación de colorantes, etc.
- Escasa incidencia de incompatibilidades.
- Elevada estabilidad tanto física como química.
- Posibilidad de obtener una liberación controlada recurriendo a diferentes estrategias, como recubrimiento, utilización de sistemas matriciales, etc.

De entre los inconvenientes de los comprimidos, destacan, por un lado, los de carácter

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

farmacotécnico, ya que en ocasiones es difícil obtener fórmulas perfectamente resueltas para obtener comprimidos de calidad a partir de ciertos principios activos, especialmente cuando necesitan una dosis alta y el margen para corregir sus deficientes propiedades de compresibilidad con excipientes se ve muy limitada. Otra desventaja de los comprimidos con respecto a otras formas de dosificación es de carácter económico, debido al elevado coste de la maquinaria necesaria para su fabricación y control.

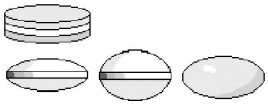
Existen numerosas formas de clasificar los comprimidos. Como hemos comentado, en el epígrafe que la RFE dedica a estos, se centra en los de administración por vía oral, y reconoce los siguientes tipos: comprimidos recubiertos y no recubiertos, efervescentes, solubles, dispersables, bucodispersables, gastrorresistentes y de liberación modificada. Todos estos tipos de comprimidos se describen ampliamente en el capítulo 29 de esta obra. En cualquier caso, la vía de administración y el uso a que están destinados los comprimidos condiciona tanto su forma como su tamaño. En la tabla 27.1 se ilustran las formas más habituales que presentan en función de dichas circunstancias.

DIAGRAMAS DE FABRICACIÓN

Según la RFE, los comprimidos «*se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas*». El proceso se lleva a cabo en máquinas de comprimir. Existen diferentes tipos de máquinas, como veremos posteriormente, pero, básicamente, las piezas principales implicadas en el proceso de compresión son:

- *Matriz:* pieza metálica que, fijada sobre una pieza central de soporte llamada platina, contiene el hueco central donde se comprimirá la formulación. Es la cámara de compresión. La forma del hueco de la matriz condiciona, por lo tanto, la forma del comprimido final.
- *Tolva:* pieza en forma de embudo por la parte superior que contiene el material a comprimir y que mediante diferentes mecanismos se

TABLA 27.1 Tipos de comprimidos según su forma de administración[a]

Forma de administración	Tipos de comprimido	Formas más habituales	Ejemplos
Ingestión oral	Convencionales Masticables	Cilíndricos planos, biselados, con líneas de fracturación, etc.	
Ingestión oral modificada[b]	Matriciales Multicapa Recubiertos Osmóticos	Biselados planos Bicóncavos	
Ingestión oral previa dispersión	Efervescentes Solubles Hidrodispersables	Biselados planos (efervescentes: gran superficie)	
Mantenimiento en la cavidad oral (efecto local)	Bucodispersables	Biselados planos Bicóncavos	
Mantenimiento en la cavidad oral (efecto sistémico)	Sublinguales	Lenticulares	
Otros usos y vías de administración	Vaginales Para dispersiones rectales Para implantación	Bicóncavos Biselados planos	

[a]Descripción general de los tipos de comprimidos en función de su forma de administración y uso terapéutico.
[b]Los comprimidos de liberación modificada incluyen los de *liberación prolongada o sostenida*, los de *liberación retardada* (como los gastrorresistentes) y los de *liberación pulsátil.*

sitúa sobre la cámara de compresión llenándola por caída libre del polvo o granulado de forma volumétrica.

- *Punzones:* piezas metálicas que ejercen la fuerza de compresión. Distinguimos entre punzón superior (PS), que con un movimiento de subida y bajada comprime la fórmula contenida en la matriz, y el punzón inferior (PI), que se encarga de limitar la cámara de compresión por la zona inferior para conformar un volumen exacto (lo que condiciona el peso del comprimido final) y que con su movimiento de subida y bajada puede contribuir a la compresión y propicia la salida del comprimido formado.

En la figura 27.1 se ilustran esquemáticamente las cuatro fases de que consta el proceso de compresión:

1. *Llenado de la cámara de compresión:* disposición de la tolva sobre la matriz y llenado volumétrico con el material contenido en esta.
2. *Enrase de la matriz:* retirada de la tolva y enrase del polvo o granulado sobre la superficie de la matriz, teniendo siempre un volumen exacto de formulación en cada comprimido, condicionado por la posición del PI.
3. *Compresión:* aplicación de presión por el PS o por ambos punzones dependiendo del tipo de máquina.
4. *Eyección del comprimido formado:* subida del PS dejando en el interior de la matriz el comprimido formado y eyección de este mediante subida del PI hasta el borde de la matriz.

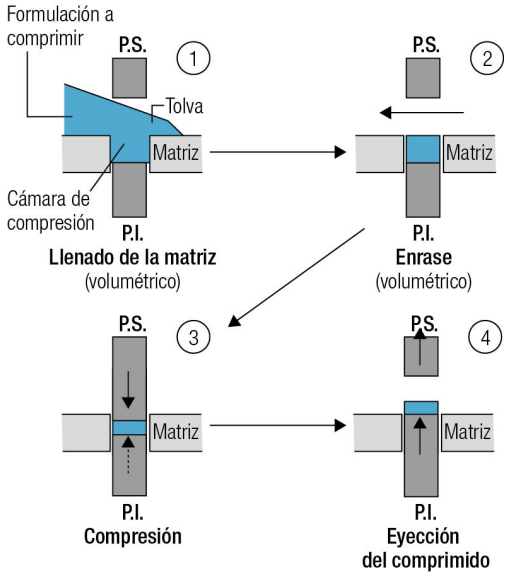


FIGURA 27.1 Etapas del proceso de elaboración de comprimidos y movimientos de los punzones superior (PS) e inferior (PI) en cada una.

A la vista del proceso, es fácil deducir cuáles son las características que debe reunir una formulación farmacéutica para dar lugar a comprimidos adecuados:

- *Homogeneidad de componentes de formulación:* condicionada por una mezcla adecuada de principio activo y excipientes.
- *Fluidez adecuada:* para conseguir un llenado homogéneo de la cámara de compresión.
- *Compresibilidad:* capacidad de cohesión de las partículas para que puedan compactarse de forma estable y aplicando la menor fuerza posible.
- *Escasa adherencia del material* a las piezas de la máquina de comprimir, como punzones y paredes internas de la matriz, con el fin de facilitar la eyección del comprimido formado.

Sólo en el caso de que la formulación caso de estudio reúna todas las propiedades expuestas anteriormente se puede proceder a una *compresión directa* de esta. Lo normal es tener que recurrir a una *compresión previa granulación* en la que pasamos de partículas simples a sistemas multiparticulares en el que hemos modificado el tamaño y la forma de las originales con diferentes fines, como mejorar sus propiedades de fluidez (véase capítulo 22). En general, podemos hablar de *granulación por vía húmeda*, que conlleva una humectación de la mezcla sólida con un líquido aglutinante y posterior amasado y formación de gránulos, terminando el proceso con una desecación final, o *granulación por vía seca*, en la que no intervienen líquidos aglutinantes, lo que evita la fase de secado final. Todos estos procesos de granulación se encuentran ampliamente descritos en el capítulo 5.

Los diferentes esquemas de fabricación de comprimidos a los que dan lugar las variantes anteriormente mencionadas se resumen en la figura 27.2. Como podemos observar, la *com-*

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presión directa implica un menor número de etapas y procesos, lo que *a priori* se traduce en un *importante ahorro económico* (en concepto de mano de obra, gasto energético, equipos y espacio disponible), *ahorro de tiempo* (menos etapas y menos controles en proceso) y de *documentación* de cada lote.

A pesar de las obvias ventajas que presenta la compresión directa, también tiene una serie de *limitaciones:*

- Problemas de segregación de componentes, hecho que se agrava cuando las densidades son muy dispares.
- Salvo en casos excepcionales, en los que los principios activos por sí solos presentan buenas propiedades de fluidez y de compresibilidad, la compresión directa presenta problemas de *limitación de dosis de principio activo.* Como norma general, se calcula que para poder contrarrestar eficazmente las deficientes propiedades de un principio activo con excipientes, la cantidad máxima del primero no debe superar el 30 o el 35% en peso de la fórmula total. Cuando las propiedades del principio activo no son buenas y necesitamos alta dosificación, no podremos recurrir a una compresión directa. Hoy en día se están comercializando algunos principios activos aptos para su compresión directa.
- Otra limitación de la compresión directa es de *orden logístico.* Los excipientes diseñados para esta técnica tienen un mayor coste, pero, sobre todo, aumenta la dependencia del laboratorio fabricante con un determinado proveedor que nos provea del excipiente en concreto que usamos.

EXCIPIENTES EMPLEADOS EN LAS FORMAS SÓLIDAS ORALES

Según la RFE, las formulaciones a comprimir *«están constituidas por uno o más principios activos, a los que se ha añadido o no excipientes, tales como*

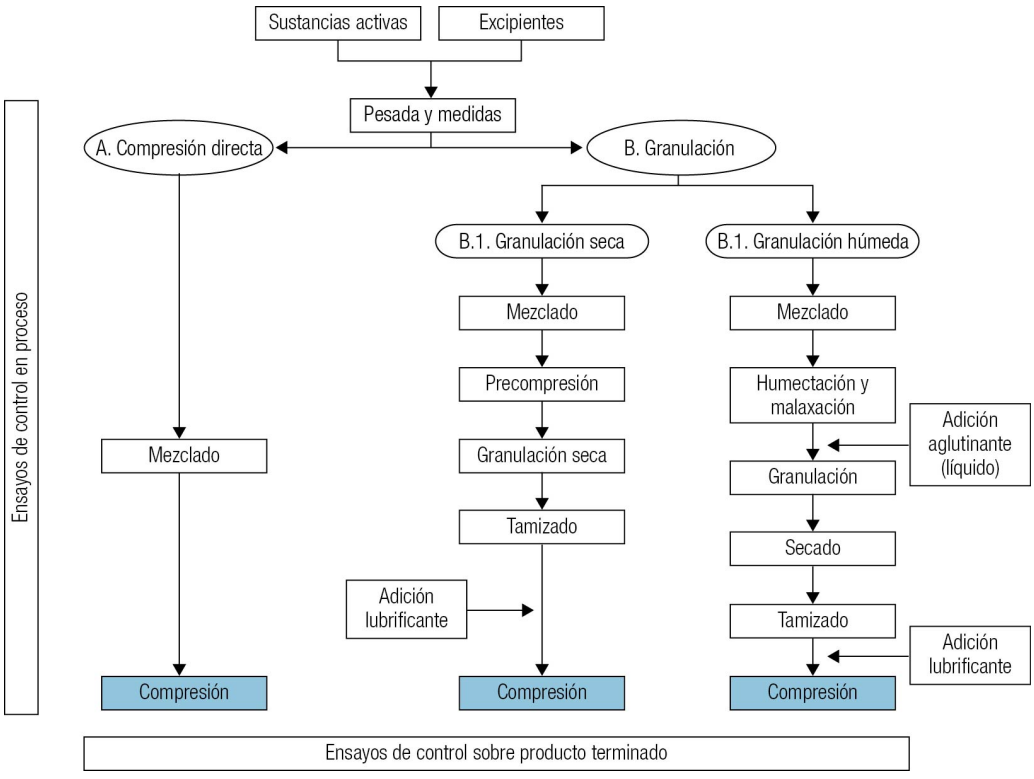


FIGURA 27.2 Etapas en el proceso de fabricación de comprimidos en función de las diferentes posibles modalidades.

diluyentes, aglutinantes, disgregantes, deslizantes, lubricantes, sustancias capaces de modificar el comportamiento del preparado en el tracto digestivo, colorantes autorizados por la autoridad competente y aromatizantes». En los apartados siguientes presentaremos una breve descripción de los principales tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos.

Características generales

En el capítulo 25 de la presente obra se describen en profundad los requisitos generales que deben cumplir los excipientes, tales como baja toxicidad, que sean física y químicamente inertes con respecto al resto de componentes de la formulación y con respecto a agentes externos (humedad, luz, etc.), que tengan propiedades organolépticas aceptables, y, como sucede con todas las materias primas de uso farmacéutico, que reúnan una serie de requisitos de índole logística y económica, como precio adecuado, disponibilidad de proveedores, etc. Los excipientes de comprimidos deben, además, ser capaces de conferir a la formulación final una serie de propiedades tecnológicas adecuadas de fluidez y compactabilidad, para dar lugar a comprimidos estables y de calidad. El tamaño y la forma de las partículas determinarán todas estas propiedades, así como su densidad, que condiciona la capacidad de dilución del excipiente y su manejabilidad.

Clasificación y descripción general

Los excipientes de comprimidos se pueden clasificar en función de sus aplicaciones en distintas categorías: diluyentes, aglutinantes, disgregantes, agentes antifricción, correctores de propiedades organolépticas y otros excipientes usados para fines específicos (desarrollados a continuación).

DILUYENTES

Proporcionan el volumen adecuado al comprimido, especialmente cuando la dosis de principio activo es baja. En la tabla 27.2 se muestran de manera resumida los principales diluyentes empleados y cómo se clasifican en función de su solubilidad en agua.

Empezando por los diluyentes solubles en agua, uno de los más usados en formulación farmacéutica es la *lactosa* y sus derivados. Químicamente, se trata de un disacárido formado a partir de glucosa y fructosa (fig. 27.3). Las lactosas suelen proporcionar comprimidos de una velocidad de disolución adecuada, aunque puede presentar algunos inconvenientes (moteados por pardeamiento no enzimático, interacción con diversos principios activos por distintos mecanismos, elevada friabilidad en los comprimidos finales en comparación con otros excipientes o los problemas de intolerancia, lo que motiva que este excipiente sea de declaración obligatoria).

TABLA 27.2 Principales diluyentes empleados en formas sólidas orales*

Solubilidad en agua	Composición química	Ejemplos más habituales
Solubles	Lactosa	Lactosa anhidra (amorfa) Alfalactosa monohidratada (cristalina)
	Azúcares	Sacarosa Glucosa
	Polioles	Manitol Sorbitol
	Sales inorgánicas	Cloruro sódico
Insolubles	Almidón y derivados	Almidón de trigo, patata, y maíz Almidones pregelatinizados
	Celulosa y derivados	Celulosa microcristalina Hidroxipropilmetilcelulosa Hidroxipropilcelulosa
	Sales inorgánicas	Fosfato cálcico Fosfato cálcico dihidratado

*Clasificación general de los distintos tipos de diluyentes empleados con la reseña de algunos ejemplos relevantes.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

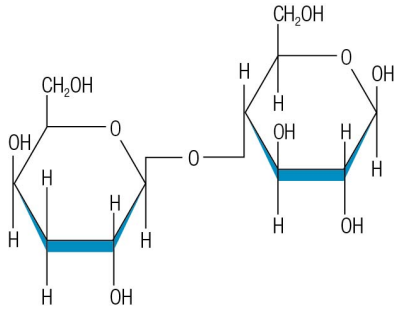


FIGURA 27.3 Estructura química desarrollada de la lactosa.

Dentro de las lactosas de uso farmacéutico destacan la *lactosa anhidra* (que no da lugar a pardeamientos, pero es muy higroscópica), la *alfalactosa monohidratada* (por sus propiedades de compresibilidad, existiendo incluso para compresión directa), y otras variantes comerciales como *lactosa SD* (atomizada), *lactosa Fast Flo*® (en agregados esféricos).

Otros azúcares usados como diluyente soluble son la *sacarosa*, que se presenta normalmente en forma de cristales muy solubles en agua, dando lugar a comprimidos que se disuelven principalmente por erosión, o la *dextrosa* (enantiómero de la D-glucosa), usada sobre todo en comprimidos masticables.

Dentro del grupo de los polioles es muy utilizado el *manitol*, por sus buenas propiedades de compactabilidad. Su ligero poder edulcorante (no cariogénico) y su calor de disolución negativo hacen que sea un diluyente muy usado en comprimidos de disolución bucal o en los masticables. Además, es un excipiente muy poco higroscópico. Sin embargo, su elevado precio y sus propiedades reológicas deficientes en compresión directa, presentando escasa fluidez y elevada adherencia a los punzones de las máquinas de comprimir, hacen que su uso sea limitado.

El *cloruro sódico* es un excipiente que admite la compresión directa, pero su uso como diluyente en comprimidos es escaso por sus propiedades desfavorables con respecto a otros. Está descrito que los cristales dendríticos dan lugar a comprimidos más duros y estables que los cristales cúbicos. La disparidad en hábitos cristalinos es, por lo tanto, una desventaja de este excipiente.

Dentro de los diluyentes insolubles, empezamos hablando de los *derivados de almidón*. Destaca el *almidón pregelatinizado*, menos higroscópico que el almidón natural y con mejores propiedades de compresibilidad y de fluidez, debido a que consta de agregados que poseen una elevada plasticidad, pero sin perder la fuerza de recuperación elástica de los granos de almidón naturales, manteniendo su acción disgregante. Su compactabilidad hace que el almidón pregelatinizado pueda usarse incluso como aglutinante, tanto en granulación húmeda (con agua fría) como en compresión directa. No obstante, usado como diluyente, necesita fuerzas de compresión elevadas para conseguir comprimidos con alta resistencia a la fractura.

Un grupo también muy importante dentro de los diluyentes insolubles es el de los *derivados celulósicos*. Químicamente, todos poseen una base estructural común basada en cadenas de glucopiranosa. Las distintas sustituciones sobre los radicales −OH libres confieren al producto resultante propiedades de hidrosolubilidad muy distintas. Así, por ejemplo, la *metilcelulosa* o la *carboximetilcelulosa* son insolubles, mientras que la *carboximetilcelulosa sódica* o la *hidroxietilcelulosa* son polímeros solubles o parcialmente solubles en agua. De entre los diluyentes de comprimidos celulósicos, sin duda, destaca la *celulosa microcristalina* (MCC). Se compone de agregados de microcristales de alfacelulosa obtenidos por hidrólisis ácida que, cuando se someten a compresión, dan lugar a agregados muy estables, preponderantemente por deformación plástica y unión de partículas por puentes de hidrógeno. Posee una elevada capacidad de dilución y proporciona comprimidos de muy elevada resistencia a la fractura, siendo uno de los excipientes que presenta mejores propiedades de compresibilidad. La MCC está disponible en muy diversas granulometrías, siendo uno de los excipientes de compresión directa de elección por sus propiedades de fluidez, lo que hace que no necesite apenas de la ayuda de lubrificantes. Presenta una elevada avidez por el agua, lo que proporciona al comprimido con MCC una rápida disgregación. Como inconveniente asociado a esta propiedad está su elevada higroscopicidad.

Dentro de las *sales inorgánicas insolubles* destacan algunas, como el *carbonato magnésico*, el *carbonato cálcico* y el *fosfato cálcico*. El carbonato magnésico hidratado es un diluyente que da lugar a comprimidos de propiedades de dureza y friabilidad aceptables, sin retrasar la disgregación. Su contenido en agua de cristalización favorece la

deformación plástica de las partículas durante la compresión, por lo que su compresibilidad es mejor que la del carbonato cálcico. En cuanto a los *fosfatos cálcicos,* se presentan en forma hidratada o en forma anhidra, tanto del fosfato cálcico dibásico como del tribásico. Todas estas formas dan lugar a gránulos insolubles aptos para compresión directa, siendo excipientes baratos que presentan buenas propiedades de fluidez y escasa higroscopicidad. Destaca el *fosfato cálcico dibásico dihidratado* ($CaHPO_4$ $2H_2O$), ya que forma agregados cristalinos con unas propiedades de compresibilidad significativamente mejoradas en comparación con las otras formas. Se comercializa como excipiente de compresión directa con denominaciones como *Di-Tab*® o *Emcompress*®. Existen también ejemplos de excipientes comercializados a partir de la forma anhidra, como el *A-Tab*®, con propiedades similares.

Los diluyentes deben poseer unas características de compresibilidad adecuadas, dando lugar a comprimidos compactos y de elevada dureza, tras la aplicación de las mínimas presiones de compresión. En la figura 27.4 se muestra una gráfica con las diferentes pendientes originadas por distintos tipos de diluyentes para los perfiles fuerza aplicada-resistencia a la fractura del comprimido. Si comparamos los dos casos extremos, la lactosa atomizada necesitaría de la aplicación de fuerzas mucho mayores para conseguir comprimidos más duros, en comparación con la MCC.

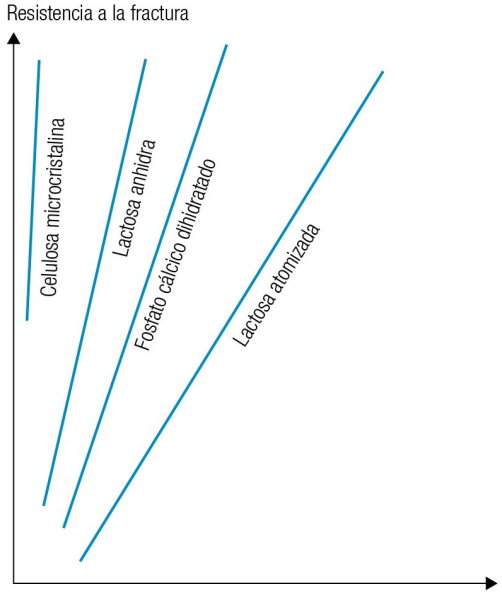


FIGURA 27.4 Perfiles fuerza aplicada-dureza para diferentes diluyentes.

AGLUTINANTES

Mejoran la cohesividad entre partículas para facilitar procesos como granulación o compresión. La formación de aglomerados a partir de una mezcla pulverulenta, dando lugar a gránulos, mediante el recubrimiento o aglutinación de las partículas primarias, con sustancias aglutinantes, subsana problemas de falta de homogeneidad de las mezclas y de propiedades reológicas deficientes, muy relacionados con la densidad y el tamaño de partícula. Los aglutinantes constituyen estructuras macromoleculares de origen natural o sintético, de carácter generalmente hidrofílico. Son, por lo tanto, solubles o parcialmente solubles en agua o mezclas hidroalcohólicas. En la figura 27.5 se ilustra de manera esquemática su mecanismo de acción.

Aglutinantes de origen natural

Suelen usarse en forma de solución acuosa. Destacan las *gomas* (tragacanto, xantana, guar, etc.), polisacáridos de origen vegetal y composición variable, el *engrudo de almidón* o la *gelatina*. En ocasiones se puede recurrir también a soluciones azucaradas o jarabes diluidos.

Aglutinantes de origen sintético

Suelen usarse en forma de solución hidroalcohólica a concentraciones de entre un 1 y un 3%. Porcentajes más elevados suelen traducirse en retrasos importantes de la disgregación. De entre los más usados, destacan los *derivados de celulosa* (como la *carboximetilcelulosa sódica* o la *metilcelulosa*), o los *derivados de polivinilpirrolidona*. Ambos pueden usarse también en seco para compresión directa. En esta misma forma se utilizan otros aglutinantes, como las *parafinas* o el *polietilenglicol 6000*.

DISGREGANTES

Contrarrestan las fuerzas internas de cohesión en el comprimido para facilitar la liberación del principio activo. Esta acción tiene, por lo tanto, una repercusión directa sobre la biodisponibilidad. En la figura 27.6 se ilustran esquemáticamente las posibles vías de liberación de un principio activo desde un comprimido. Como podemos observar

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

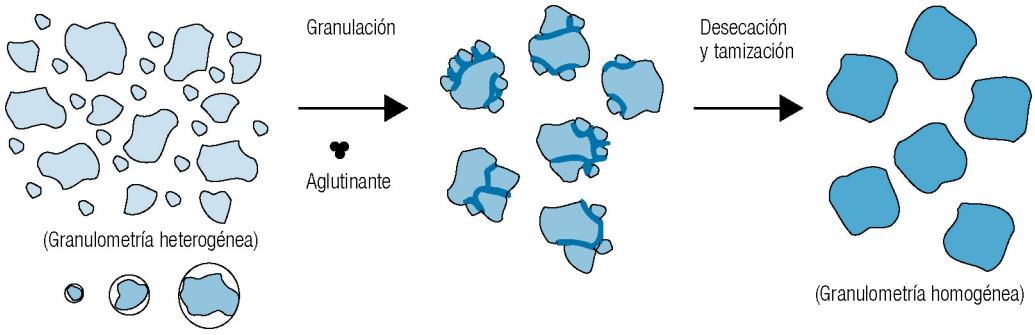


FIGURA 27.5 Mecanismo de acción de los aglutinantes.

del comprimido sin disgregar, el proceso de liberación es lento, ya que sólo las partículas que se encuentren en la superficie se pondrán en contacto con el fluido de ataque. Si se realizó una compresión con granulación previa, la disgregación del comprimido dará lugar a los gránulos, que presentan una velocidad de disolución más rápida. En cualquier caso, el paso final es la disgregación total para dar lugar a las partículas primarias de partida, a partir de las cuales la velocidad de disolución es máxima. En esta figura 27.6 se ilustra cómo los disgregantes actúan en ambos procesos, por lo que parte suele incorporarse de manera intragranular. Los disgregantes, por lo tanto, contrarrestan el

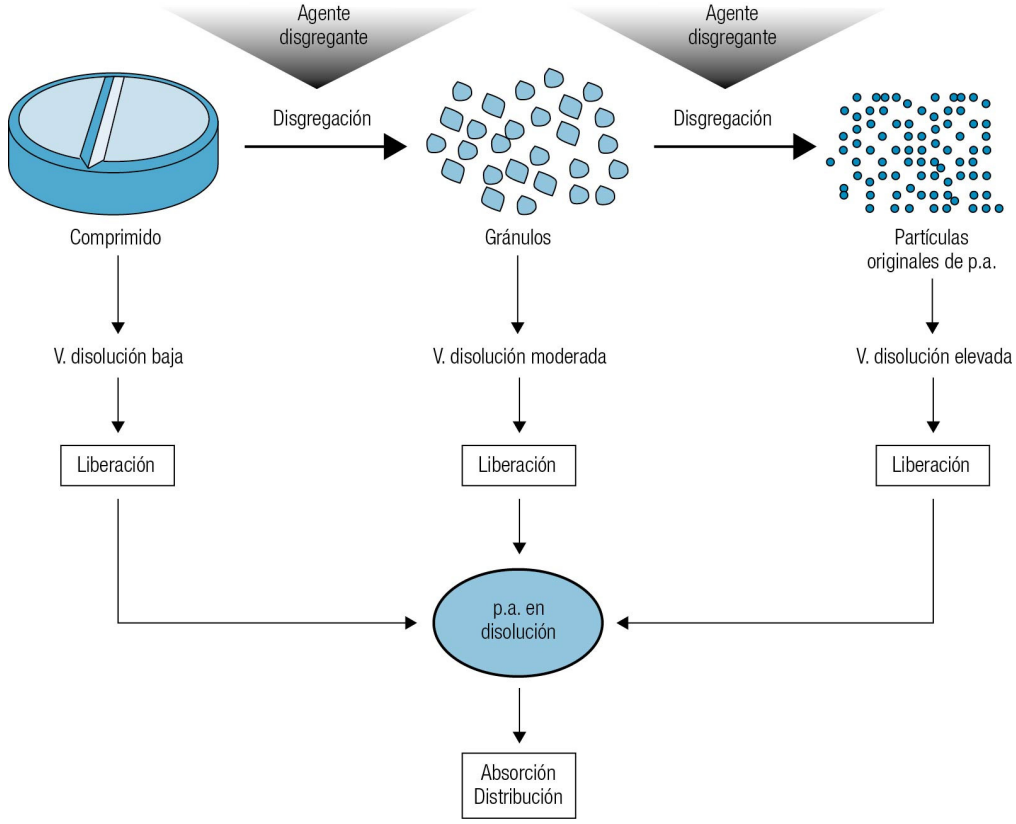


FIGURA 27.6 Posibles vías de liberación de un principio activo desde un comprimido y etapas en las que interviene un agente disgregante.

posible retardo en el proceso de disgregación ocasionado por otros excipientes, como lubrificantes o aglutinantes, y por procesos de endurecimiento del comprimido en reposición prolongada. En cuanto a su mecanismo de acción, pueden actuar por *imbibición e hinchamiento* (absorción de líquido e hinchamiento de los gránulos que desmoronan el comprimido, como los derivados del almidón o algunos derivados celulósicos —incluida la MCC— o de polivinilpirrolidona, como la crospovidona), por *disolución* (con excipientes muy hidrosolubles que originan canalículos en la estructura del comprimido, como algunos azúcares o el cloruro sódico), por *humectación* (tensioactivos que mejoran la humectabilidad del comprimido en medio acuoso, como los derivados del sorbitano de HLB alto o el laurilsulfato sódico). Otro posible mecanismo se basa en la *reacción de efervescencia*, que constituye un caso particular que se tratará más detalladamente en el capítulo 29 (apartado «Comprimidos efervescentes»).

De entre los disgregantes más usados destacan el *almidón glicolato sódico* (comercializado con nombres como *Explotab*® o *Primojel*®) (fig. 27.7), la *croscamellosa sódica* (comercializada como disgregante de compresión directa y por granulación con nombres como *Ac-Di-Sol*®, *Pharmacel*® o *Primellose*®) o la *crospovidona* o *polivinilpolipirrolidona* (comercializada como *Polyplasdone*®*-XL* o *Kollidon*®*-CL*).

AGENTES ANTIFRICCIÓN

Excipientes que actúan rodeando a las partículas para disminuir la fricción entre ellas y con las piezas de las máquinas con las que entran en contacto. Estos excipientes, además de mejorar las propiedades de fluidez de la mezcla pulverulenta o del granulado, propician una mejor transmisión de las fuerzas que intervienen durante el proceso de compresión. En este sentido, si calculamos el cociente entre presión aplicada por el PS y la presión transmitida al PI, deberíamos obtener valores próximos a la unidad, indicativo de una correcta lubrificación de las partículas. Cuando obtenemos valores inferiores a 0,7, podemos mejorar el problema mediante la adición de estos excipientes.

En cuanto a la fricción entre las partículas, podemos destacar varias situaciones, tal y como se ilustra en la figura 27.8. Podemos tener una situación de *fricción sólida*, en la que la cantidad de lubrificante añadido es insuficiente y no es capaz de recubrir eficazmente las partículas. El caso contrario lo constituiría la *fricción fluida*, en la que habría una gran cantidad de lubrificante entre las partículas formando multicapas, lo que hace que tengamos una buena lubrificación, pero corremos el riesgo de afectar a la velocidad de disolución, ya que los lubrificantes suelen tener naturaleza lipófila. El caso intermedio se corresponde con la *fricción liminar*, que constituye la situación ideal en la que tenemos la cantidad de agente lubrificante adecuada, formando una monocapa.

En general, los agentes antifricción pueden clasificarse en varias subcategorías:

1. *Deslizantes:* mejoran la fluidez de polvos y granulados, a través de orificios y tolvas, como el *talco* o el *dióxido de silicio coloidal*.
2. *Antiadherentes:* disminuyen la adherencia a piezas y partes metálicas (tolvas, dosificadores, punzones, matrices, etc.). Aquí encontramos también el *talco*, el *almidón de maíz* y *estearatos metálicos*, como el *cálcico* o el *magnésico*.

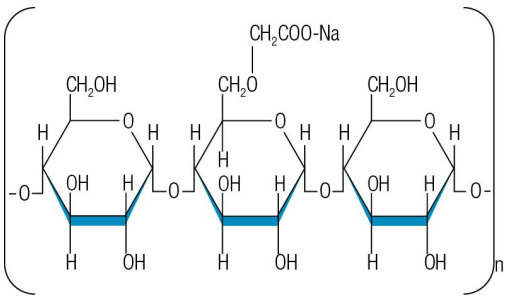


FIGURA 27.7 Estructura química desarrollada del almidón glicolato sódico.

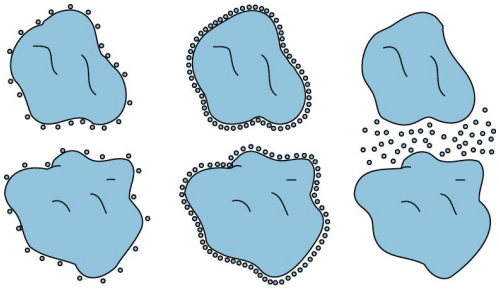


FIGURA 27.8 Posibles situaciones que se pueden producir en función de la cantidad de agente lubrificante incorporado entre las partículas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. *Lubrificantes:* contrarrestan los fenómenos de fricción entre partículas y con las piezas externas, mejorando los valores resultantes de distintos índices reométricos, como el de Hausner o Carr, y facilitando la eyección del comprimido. Algunos ejemplos son el *ácido esteárico* y *estearatos metálicos,* el *talco* y algunos *polietilenglicoles* de alto peso molecular, así como diversas *sales orgánicas* (acetato, benzoato, oleato) *de sodio.*

CORRECTORES DE PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS

Principalmente colorantes, aromatizantes y edulcorantes autorizados.

Los *colorantes* proporcionan un color determinado al comprimido o a la cubierta, en caso de tenerla, dándole un aspecto característico de cada formulación. Se usan por diferentes motivos, como conferir homogeneidad al producto, mejorar el aspecto de la forma farmacéutica final y enmascarar propiedades organolépticas desagradables o incrementar la estabilidad de activos fotosensibles. La utilización de colorantes constituye una de las principales herramientas para diferenciar medicamentos o presentaciones comerciales similares para evitar errores, ya que el color es una de las características en las que se fija el paciente, hecho por el cual la coloración posee una indudable influencia sobre el posible efecto placebo del medicamento. Algunos ejemplos de colorantes autorizados son el amarillo de quinoleína o la tartacina (amarillo), la eritrosina o el rojo punzo (rojos), la indigotina (azul) o clorofilas (verde), y para colores marrones o negros, el marrón chocolate, el carbón vegetal o el caramelo.

Los *edulcorantes* se incorporan, sobre todo, en comprimidos de disolución bucal o en los masticables. De entre los más usados destacan:

- De bajo poder edulcorante: sacarosa, fructosa, glucosa, manitol, sorbitol, xilitol.
- De poder edulcorante medio y alto: ciclamato, aspartamo, sacarina.
- De poder edulcorante muy alto: neohesperidina dihidrochalcona.

OTROS EXCIPIENTES USADOS PARA FINES ESPECÍFICOS

1. *Absorbentes:* facilitan la incorporación de pequeñas cantidades de sustancias activas líquidas en el seno de una matriz sólida.
2. *Correctores de la humectabilidad y solubilidad:* principalmente tensioactivos y sustancias tamponantes que facilitan el ataque de los fluidos gastrointestinales sobre el comprimido y los procesos de disgregación y disolución.
3. *Otros:* excipientes para recubrimiento (comprimidos con cubierta pelicular y grageas), para liberación modificada, o para otros usos muy específicos. Estos distintos tipos de excipientes se comentan en los capítulos correspondientes de la presente obra.

MÁQUINAS DE COMPRIMIR: TIPOS Y APLICACIONES

El funcionamiento general de una máquina de comprimir conlleva un llenado volumétrico de la matriz y una compresión de la cantidad de formulación dosificada en esta. Con este fin, dichas máquinas poseen distintas piezas que se describen en la figura 27.9. Independientemente del tipo de máquina de comprimir, siempre estará equipada con una platina, sobre la que va montada la matriz o matrices, una tolva que contiene la formulación a comprimir y uno o más PS y PI, tal y como se ha comentado anteriormente en el apartado «Diagramas de fabricación».

Básicamente existen dos tipos principales de máquinas de comprimir: excéntricas y rotatorias. Las características generales de cada una se resumen en la tabla 27.3.

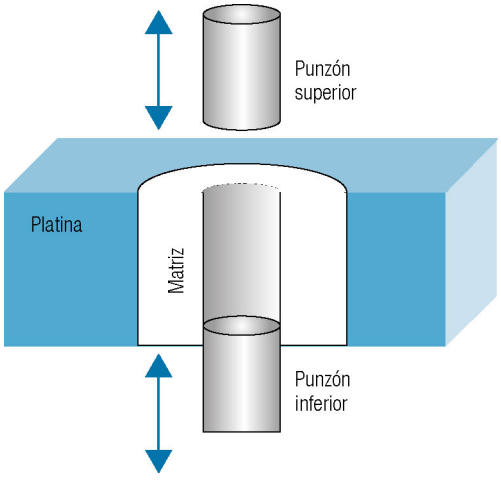


FIGURA 27.9 Esquema general de las piezas básicas de las que se compone una máquina de comprimir.

TABLA 27.3 Tipos de máquinas de comprimir*

Tipo de máquina	Excéntrica	Rotatoria
Platina	Posición fija	Pieza móvil (rotatoria)
Punzones	Posición fija	Estaciones móviles
Tolva	Pieza móvil	Posición fija
Compresión	Ejercida por punzón superior	Ejercida por punzón superior y punzón inferior con posibilidad de precompresión

*Principales diferencias entre máquinas de comprimir excéntricas y rotatorias en cuanto a disposición y movimiento de las piezas principales.

Máquinas excéntricas

Su nombre se debe a que el eje sobre el que va montado el PS va unido a una rueda excéntrica con respecto al movimiento ejercido por el motor principal. En la figura 27.10 se muestra un esquema de este tipo de máquinas. De entre las ventajas de este tipo de equipos con respecto a las rotatorias destacan su facilidad de montaje y limpieza, al poseer un diseño mecánico más sencillo, la posibilidad de trabajar a presiones comparativamente más elevadas, en general, y la facilidad para trabajar con lotes pequeños, lo que la hace especialmente útil en la investigación y desarrollo. La tolva móvil aporta una ventaja adicional, y es que mejora la fluidez de formulaciones que poseen unas propiedades reológicas deficientes y que podrían no dar buenos resultados en otros tipos de máquinas.

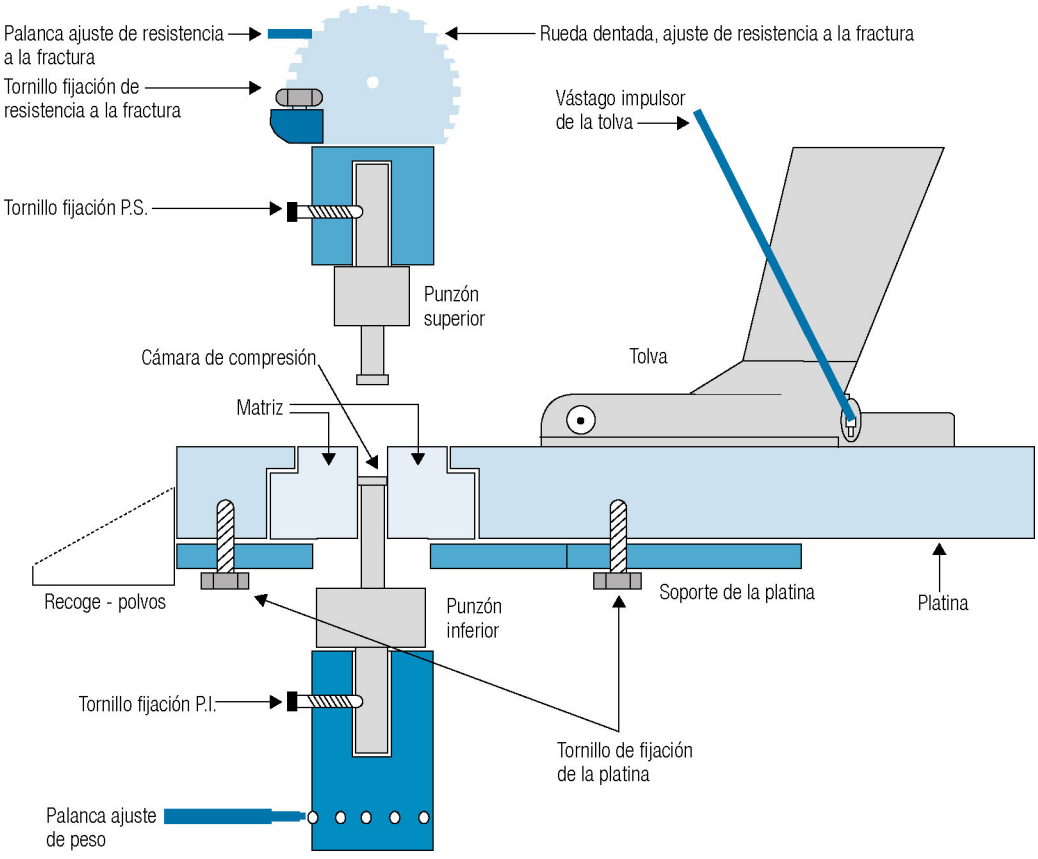


FIGURA 27.10 Esquema de una máquina de comprimir excéntrica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

La tolva móvil también conlleva un inconveniente importante: formulaciones en las que haya cierta tendencia a la segregación de componentes de la mezcla debido a diferencias de densidades, deficiente interacción entre partículas, etc., pueden sufrir importantes procesos de desmezcla que pueden afectar a la uniformidad de dosificación del lote de comprimidos. Además, estas máquinas presentan una productividad sensiblemente más baja que las rotatorias, por lo que han sido desplazadas por estas a nivel industrial. Otro inconveniente de este tipo de máquinas se deriva de que sólo el PS ejerce la presión durante la compresión, lo que dificulta la eliminación del aire interpuesto entre las partículas para dar lugar al comprimido final. Finalmente, el elevado nivel de ruido de este tipo de máquinas con respecto a las rotatorias, así como su mayor posibilidad de contaminación cruzada, las hace menos aptas para su uso a escala industrial.

Máquinas rotatorias

En estas máquinas la platina tiene forma de plato circular, y es una pieza que gira sobre su eje, lo que provoca el movimiento rotatorio de todas las piezas, incluidas las llamadas «estaciones», es decir, el conjunto formado por PS, matriz y PI. Sólo la tolva, que desemboca en una pieza de alimentación sobre las matrices que van pasando por debajo, permanece inmóvil durante el funcionamiento. En la figura 27.11 se ilustran en esquema las diferentes zonas de que constan este tipo de máquinas. Entre las ventajas inherentes a este tipo de máquinas con respecto a las excéntricas destacan su elevada productividad, lo que las hace más aptas para producción industrial, así como una compresión más eficaz; esto se debe a la intervención de los dos punzones durante la aplicación de la presión y la posibilidad de realizar una precompresión, lo que facilita la salida del aire interpuesto en las partículas. Además, el hecho de que la tolva se encuentre fija minimiza los problemas de segregación que se producen en las máquinas excéntricas. El inconveniente asociado a la tolva fija hace que las formulaciones de características reológicas deficientes produzcan un llenado más lento de las matrices. Existe un nuevo tipo de máquinas rotatorias, las

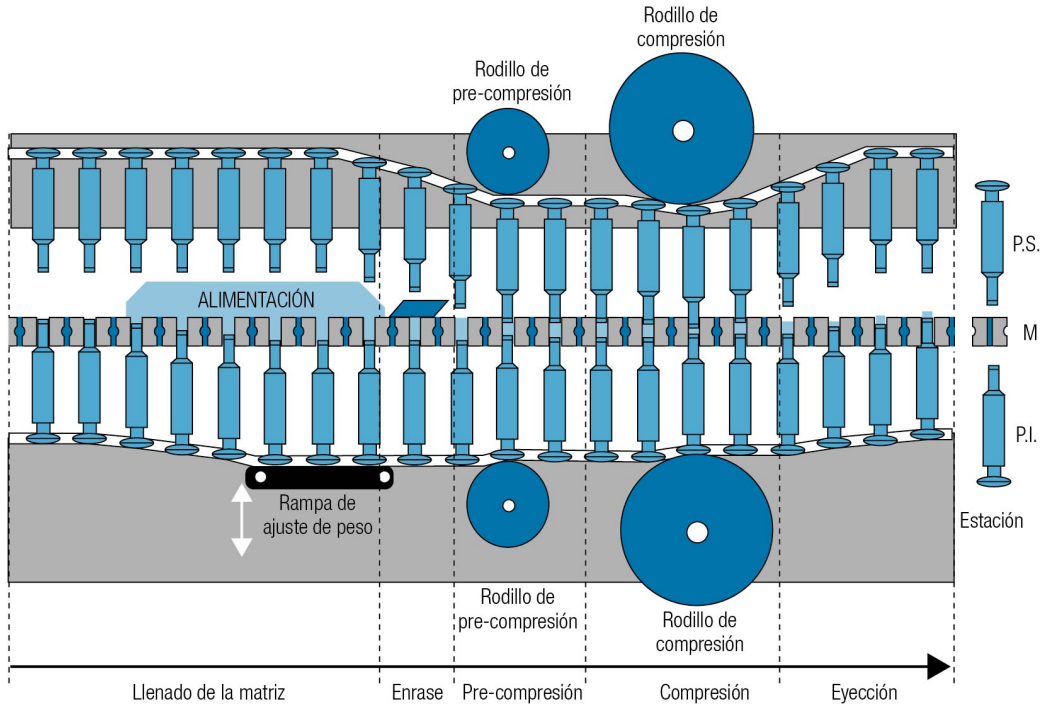


FIGURA 27.11 Esquema de una máquina de comprimir rotatoria desplegada que muestra las diferentes zonas. A la derecha, detalle de una estación formada por punzón superior (PS), matriz (M) y punzón inferior (PI).

máquinas centrífugas, en las que se consigue minimizar este problema llenando las matrices desde el centro de la torre, aprovechando la fuerza centrífuga generada por el propio giro de la máquina. El bajo nivel de ruido y la posibilidad de adaptación con múltiples tolvas para elaborar comprimidos multicapa son ventajas adicionales con respecto a otros tipos de máquinas. Si bien aquí el montaje y desmontaje es mucho más laborioso, este inconveniente se está soslayando en los modernos diseños en los que nos permiten cambiar de formato o de troqueles, sustituyendo la torre entera con las estaciones completas sin necesidad de ir cambiando estación por estación.

RESOLUCIÓN DE PROBLEMAS TECNOLÓGICOS

En este apartado se describirán brevemente una serie de problemas que pueden surgir durante la elaboración de comprimidos y las posibles soluciones a estos. En general, distinguimos entre problemas relacionados con la integridad mecánica y otros tipos de problemas que afectan a las características de disgregación y disolución del comprimido.

En la figura 27.12 se ilustran los principales problemas relacionados con la integridad mecánica de los comprimidos. Un comprimido perfecto es aquel que no presenta ningún tipo de imperfecciones ni en la superficie ni en

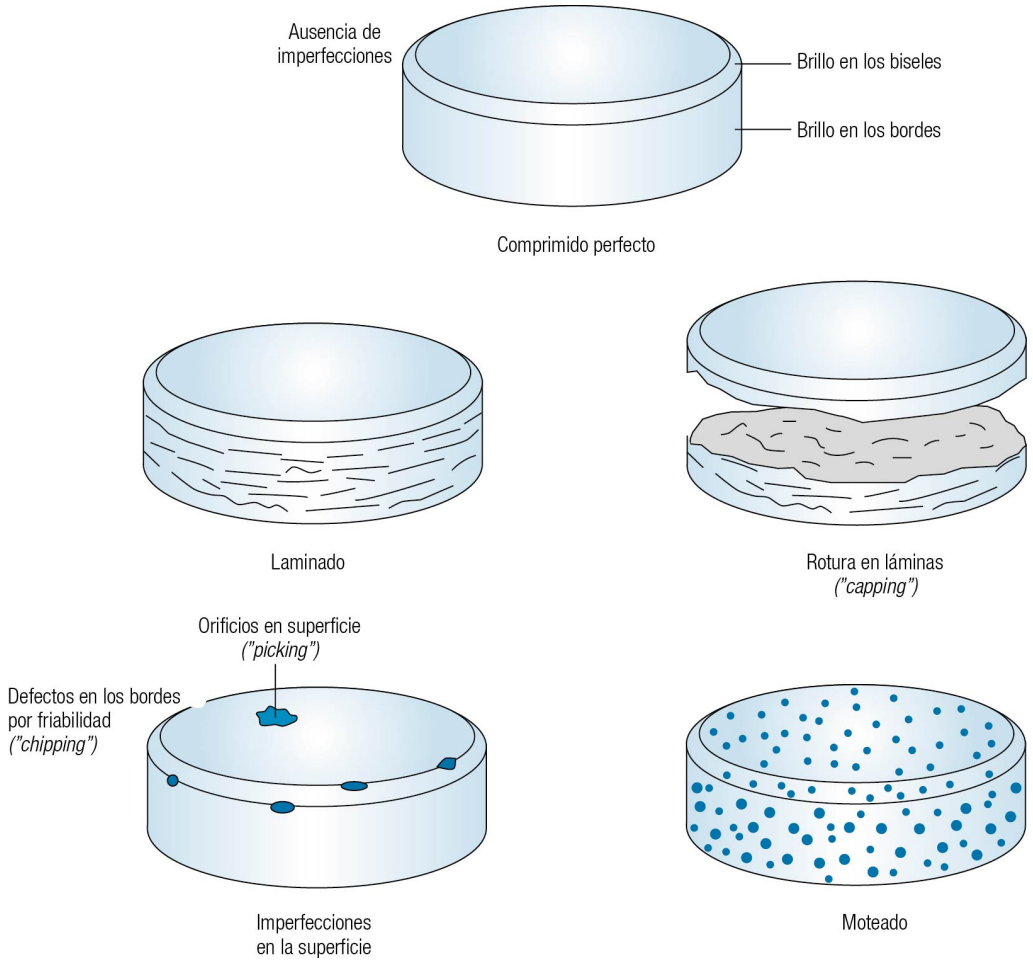


FIGURA 27.12 Principales problemas relacionados con la integridad mecánica de comprimidos.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

los bordes. Además, posee un cierto brillo en los bordes y, si los hubiera, en los biseles, lo que denota una dureza adecuada y una lubrificación correcta. En comparación con esta situación ideal, podemos tener comprimidos con problemas de *laminado* o *estratificado*, que puede llegar incluso a ocasionar *rotura en láminas* o «*descabezado*», lo que se conoce como «*capping*». Esto se debe a una descompensación entre las fuerzas elásticas de recuperación del material comprimido tras la eyección y las fuerzas de deformación plástica que contribuyen a la cohesión del sistema. Los orígenes de esto pueden estar en una *aglutinación inadecuada* cuando hay procesos de granulación previa, lo que se soluciona modificando la técnica de incorporación del aglutinante, su proporción o incluso cambiando de compuesto, una *falta de humedad del granulado*, o una *sobrelubrificación* de la fórmula de partida. La utilización de fuerzas de compresión excesivas puede también dar lugar a las mencionadas descompensaciones.

En ocasiones, el laminado o el descabezado se deben a un ajuste incorrecto de los PI, lo que hace que el comprimido no se expulse completamente de la cámara de compresión y sea literalmente «cortado» por la tolva. Además, punzones excesivamente cóncavos pueden dar lugar también a estos problemas de *capping*.

Las *imperfecciones o descamaciones* en la superficie o en los bordes de los comprimidos (fig. 27.12), conocido en inglés como «*chipping*» o «descamado», se asocian a defectos en la formulación de partida (escasa compactabilidad) o a la utilización de presiones excesivamente bajas. Además, la adherencia a los punzones de pequeñas cantidades de formulación puede provocar la aparición de orificios o imperfecciones en la superficie de los comprimidos (lo que se conoce en inglés con el término «*picking*»). Estos problemas de adherencia pueden soslayarse trabajando en ambientes de humedad controlada, usando punzones teflonados o modificando la composición de la fórmula a comprimir.

De entre los factores que afectan a las características de disgregación y disolución del comprimido destacan la utilización de fuerzas de compresión inadecuadas, las propiedades de aglutinación de la mezcla, la lubrificación excesiva de las partículas o los problemas de segregación de componentes.

ENSAYOS Y CONTROL DE COMPRIMIDOS

Los comprimidos deben reunir una serie de requisitos para poseer un índice de calidad óptimo, como son: precisión en la dosificación de principio activo, máxima estabilidad, y que posibilite una adecuada biodisponibilidad del o de los principios activos dosificados en este. Por ello, es necesaria la realización de una serie de ensayos y controles de cada lote, antes de ser liberados al mercado, tanto a lo largo del proceso de fabricación (ensayos «a pie de máquina» o «en proceso») como sobre lote terminado. En los subapartados siguientes se detallan los principales controles que se realizan.

Controles en proceso

ASPECTO Y DIMENSIONES

Se controlan una serie de atributos, como son el tamaño (altura, diámetro, bisel, etc.) mediante un calibre, forma, presencia o ausencia de olor y de color, correcta distribución de este si lo hubiera, textura superficial, marcas de identificación legibles, etc.

CARTAS DE CONTROL DE PESO Y DE RESISTENCIA A LA FRACTURA

La perfecta dosificación de un comprimido está condicionada por la homogeneidad de la mezcla y por la regularidad en el peso de los comprimidos. La cantidad de polvo o granulado dosificado en cada matriz también condiciona la dureza del comprimido final. Debido a que las máquinas de comprimir pueden sufrir pequeños desajustes a lo largo del proceso de producción de un lote, debemos asegurar que el peso y la resistencia a la fractura se mantienen dentro de especificaciones durante todo el proceso de producción, por lo que se recurre al llamado «*control estadístico de procesos*», mediante la elaboración de las llamadas «*cartas de control*». Se trata de gráficas que miden la variación de un parámetro como peso o dureza de los comprimidos durante el tiempo de fabricación. Estas cartas se realizan analizando una pequeña muestra que se extrae a intervalos determinados, y se van registrando los valores medios (M) y desviaciones estándar (S_{n-1}), ajustando el límite superior e inferior según la fórmula ($M \pm 3 \times S_{n-1}$). En el siguiente subapartado se detalla cómo se realiza el ensayo de resistencia a la fractura según se describe en la RFE. En la figura 27.13 se muestra

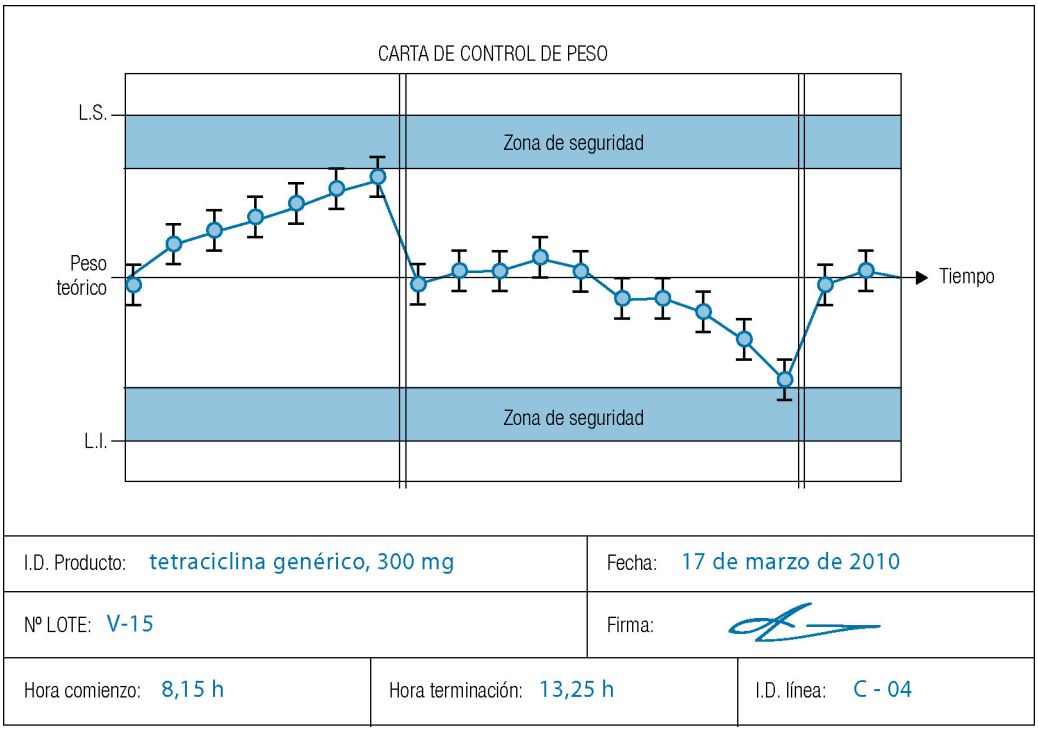


FIGURA 27.13 Ejemplo de carta de control de peso de un lote de comprimidos. Las líneas verticales implican una parada de la línea y reajuste antes de seguir comprimiendo.

un ejemplo de carta de control realizada y firmada por un operario y un supervisor responsable. Dicha carta debe quedar almacenada con la documentación del lote.

Controles sobre producto terminado

A diferencia de los controles en proceso, aquí se toma una muestra del lote partiendo de unos planes de muestreo adecuados, y se realizan sobre esta una serie de ensayos cuyo resultado sirve para emitir un certificado de análisis según el cual se retiene o se libera el lote. Además del aspecto y dimensiones, ya controlados también durante el proceso, se realizan los siguientes ensayos consignados en la RFE:

1. *Uniformidad de masa (ensayo RFE – 2.9.5.).* Este ensayo se realiza pesando individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y determinando su masa media. En la RFE se detalla el criterio de aceptación general, indicando la máxima desviación individual permitida en función del peso del comprimido.
2. *Uniformidad de contenido (ensayo RFE – 2.9.6.).* Cuando el contenido en principio activo es muy bajo (inferior a un 2% de la masa total del comprimido o inferior a 2 mg), no es válido el ensayo de uniformidad de masa, y es necesario realizar este de uniformidad de contenido. En este ensayo se analizan individualmente 10 comprimidos y se calcula el contenido medio. La RFE detalla las máximas desviaciones permitidas de cada comprimido tomado como dato individual, con respecto al valor medio calculado. Además, se especifica que este ensayo no es obligatorio para preparaciones polivitamínicas, ni de oligoelementos, o en otras circunstancias justificadas y autorizadas.
3. *Resistencia a la fractura (ensayo RFE – 2.9.8.).* El ensayo de resistencia a la rotura de los comprimidos se realiza tanto a pie de máquina (usando cartas de control, como se ha descrito anteriormente) como sobre producto terminado, y debido a la importancia de este parámetro, no sólo sobre la estabilidad

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

mecánica del comprimido, sino también sobre su capacidad de disgregación y posterior disolución y liberación del principio activo que contiene. El ensayo se realiza con un aparato denominado «durómetro», que consta de unas mandíbulas entre las que se dispone el comprimido, sobre el que ejercen una fuerza diametral progresiva y creciente de modo uniforme (fig. 27.14). En el momento de la rotura del comprimido, el aparato se detiene automáticamente quedando registrada la fuerza necesaria, medida en newtons, con una precisión de ±1 newton. Según las especificaciones de RFE, el ensayo se realiza con 10 comprimidos, y se registran los valores medio, mínimo y máximo de todas las fuerzas medidas.

4. *Friabilidad (ensayo RFE – 2.9.7.)*. Este ensayo tiene como objetivo determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión en condiciones definidas. Esta pérdida expresada en porcentaje se denomina «friabilidad». Se determina en un aparato conocido como friabilómetro, equipado con un tambor de material transparente que no se electrice, con un aspa arqueada en sentido radial para provocar el movimiento y las caídas de los comprimidos. En la figura 27.15 se muestra el esquema de un friabilómetro. El bombo descrito en la RFE gira sobre su eje a 25 rpm durante 4 min (100 vueltas). El ensayo se lleva a cabo con 10 o 20 comprimidos (según el peso) previamente limpios y pesados conjuntamente. Transcurrido el tiempo de ensayo, se vuelven a limpiar y pesar los comprimidos y se calcula la pérdida de masa conjunta expresada en porcentaje con respecto al peso total inicial. Según la RFE, se acepta el lote si la friabilidad calculada es inferior al 1%, aunque en algunos casos, como cuando se trata de núcleos para posterior recubrimiento, se suele trabajar con márgenes más bajos.

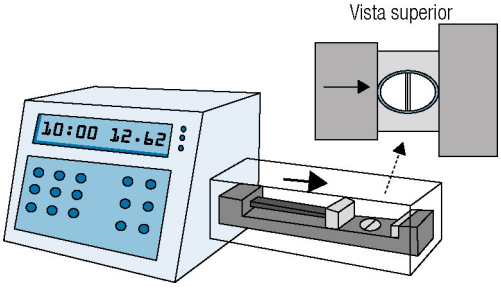


FIGURA 27.14 Modelo de durómetro para medir la resistencia a la fractura de los comprimidos.

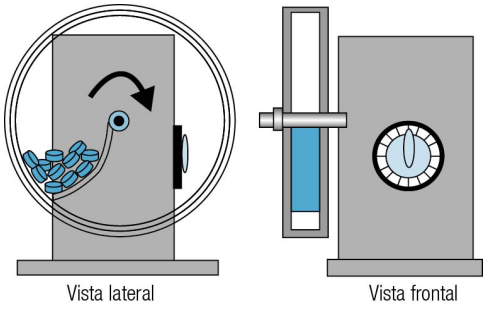


FIGURA 27.15 Friabilómetro. Disposición del bombo según la Real Farmacopea Española.

5. *Disgregación (ensayo RFE – 2.9.1.)*. Con este ensayo determinamos la capacidad de los comprimidos y cápsulas para disgregarse en un medio líquido en el tiempo indicado. Para ello se usa un disgregador, descrito en la RFE, que consta de un cestillo equipado con seis tubos de vidrio y limitados en su parte inferior por una malla de luz contrastada. El sistema se sumerge en un líquido de ataque (que suele ser agua purificada, alguna solución de pH regulado, etc.) y todo ello se encuentra en un vaso termostatizado a 37 ± 2 °C. En la figura 27.16 se ilustra un ejemplo de equipo de disgregación. Como se puede observar, el cestillo de seis tubos posee un movimiento oscilatorio de subida y bajada. El ensayo se realiza colocando un comprimido en cada tubo y comprobando que todas las unidades se disgregan completamente antes del tiempo límite indicado en las especificaciones. Normalmente, además, se colocan sobre los comprimidos unos discos con unos surcos especialmente diseñados para prevenir fenómenos de flotación.
6. *Velocidad de disolución (ensayo RFE – 2.9.3.)*. Este ensayo ha adquirido gran importancia, ya que se utiliza no sólo como control de calidad de los comprimidos terminados, sino para estudiar la cinética de liberación del fármaco, lo cual puede servirnos para realizar una estimación de los niveles de absorción oral que se obtendrían en estudios *in vivo*, ya que la disolución del principio activo suele

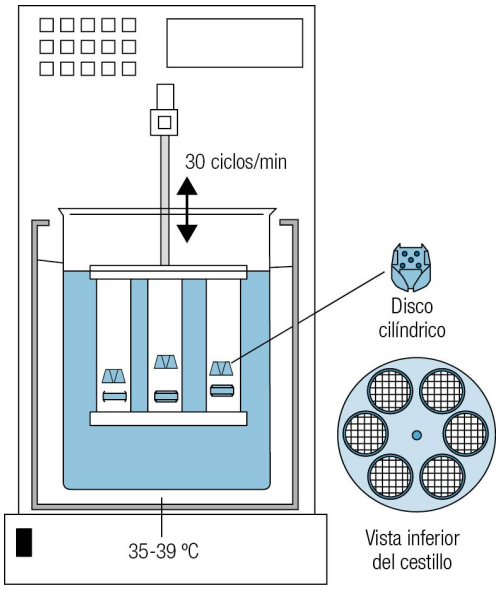


FIGURA 27.16 Modelo de disgregador para comprimidos y cápsulas.

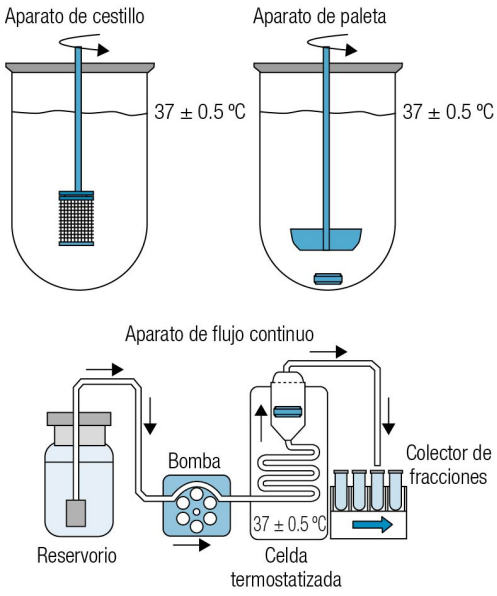


FIGURA 27.17 Equipos de velocidad de disolución para formas sólidas según la Real Farmacopea Española y la Farmacopea Europea: esquemas de los aparatos de cestillo y paleta y de un equipo dotado con celdas de flujo continuo.

ser el factor limitante de la absorción. Por lo tanto, este ensayo está ampliamente descrito en las farmacopeas más importantes. Existen algunas pequeñas diferencias en cuanto a los aparatos descritos en cada una, pero conservando importantes similitudes. Según las especificaciones marcadas por la RFE, cuando se prescribe un ensayo de disolución puede no ser necesario un ensayo de disgregación.

La RFE reconoce tres posibles dispositivos para realizar el ensayo de disolución: dispositivo de paleta, dispositivo de cestillo y aparato de flujo continuo, esquematizados en la figura 27.17. Los dos primeros constan de seis vasos transparentes de fondo semiesférico, con una capacidad nominal de 1.000 ml, con tapas para evitar la evaporación del medio de disolución (con la composición y volumen exactos que señalan las correspondientes monografías). Todo el sistema está termostatizado a $37 \pm 0{,}5$ °C durante el ensayo. En el equipo de paleta, el comprimido va depositado directamente en el fondo del vaso de disolución, mientras que en el otro diseño se coloca en el interior del cestillo. Tanto la paleta como el cestillo tienen una precisión de velocidad de giro de ±4%. El equipo de flujo continuo consta de un depósito reservorio de medio de disolución, un sistema de bombeo del medio a través de la cubeta de flujo continuo, la cubeta donde se encuentra el comprimido, dotada de un filtro para retener partículas no disueltas, y un sistema colector de recogida de muestras. La cubeta está montada verticalmente en un sistema que asegura su termostatización a $37 \pm 0{,}5$°C durante el ensayo.

7. En general, el ensayo se realiza con seis comprimidos, y se van tomando una serie de muestras a intervalos de tiempo definidos o en el tiempo máximo prescrito por las especificaciones de la farmacopea. Dichas muestras se analizan y se determina la cantidad de principio activo disuelto, es decir, liberado del comprimido, en función del tiempo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 28

Recubrimiento de formas farmacéuticas sólidas

María Dolores Veiga Ochoa y Manuel Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN: TIPOS DE CUBIERTAS Y OBJETIVOS

La aplicación de una cubierta sobre diferentes tipos de formas sólidas es un recurso que se ha venido usando en formulación farmacéutica desde hace muchos siglos. En efecto, las primeras referencias históricas al respecto datan del siglo IX, con los escritos farmacéuticos árabes de Rhazes, en los que se describía la utilización de píldoras recubiertas.

Aunque existen numerosos ejemplos de formas farmacéuticas recubiertas, principalmente píldoras a lo largo de la historia, es en el siglo XX cuando se produce un gran auge de esta tecnología con el desarrollo de procesos industriales de recubrimiento de comprimidos, gránulos, o *pellets*, usando bombos de recubrimiento o pailas cada vez más complejos y perfeccionados que posibilitaron, además, el desarrollo de las cubiertas peliculares en la década de 1950.

El recubrimiento de formas sólidas constituye un recurso farmacotécnico muy empleado en la actualidad. En este sentido, podemos encontrar numerosos ejemplos de comprimidos, granulados o *pellets* que llevan algún tipo de recubrimiento dentro del arsenal terapéutico actual para la consecución de diversos posibles objetivos. Algunos de los objetivos más importantes que justifican el recubrimiento de comprimidos y otras formas sólidas son los siguientes:

1. Enmascarar características organolépticas deficientes del medicamento, como olores, sabores o colores desagradables.
2. Proporcionar una protección física y química al principio activo incluido en la formulación o al medicamento en su conjunto.
3. Controlar la liberación del principio activo de la forma farmacéutica. Frente a las *formas de liberación convencional* en las que el perfil de disolución del principio activo se debe esencialmente a sus propiedades intrínsecas, la farmacopea define las *formas de liberación modificada*, como aquéllas en las que la velocidad y el lugar de liberación del fármaco es diferente de la convencional. Dentro de este apartado se incluyen las *formas farmacéuticas de liberación prolongada* (que presentan una velocidad de cesión del fármaco menor que las convencionales para lograr concentraciones plasmáticas sostenidas), las *de liberación retardada* (diseñadas para retrasar la cesión del fármaco hasta que este se encuentre en un ambiente de pH, microbiológico, etc., adecuado, como por ejemplo los comprimidos con cubierta gastrorresistente), y las *de liberación pulsátil* (diseñadas para proporcionar

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

una liberación secuencial del fármaco por procedimientos como el recubrimiento en diferentes capas que incluyen el principio activo).

4. Específicamente, como un objetivo particular de los consignados en el punto anterior, evitar la liberación del fármaco a nivel gástrico mediante una cubierta entérica gastrorresistente, bien para al principio activo frente al jugo gástrico del estómago o para proteger la mucosa gástrica de la exposición a ciertos principios activos que podrían dañarla.
5. Incorporar a una misma forma de dosificación principios activos incompatibles, consiguiendo una separación física entre estos mediante una cubierta inerte o incluyendo ciertos componentes en el comprimido interno (núcleo) y otros en la cubierta. Es frecuente encontrar este tipo de incompatibilidades en la formulación de polivitamínicos.
6. Mejorar el aspecto de la forma farmacéutica a través del uso de colores y sobreimpresiones diferenciadoras.

CUBIERTAS DE AZÚCAR: GRAGEADO

El grageado puede definirse como un proceso de recubrimiento de comprimidos con jarabe de azúcar, dando lugar a una cubierta gruesa y compacta. Este proceso conlleva un gran número de etapas y su duración puede oscilar entre algunas horas o algunos días. Da lugar a lo que se denominan «grageas», que sufren un incremento de peso de entre un 70 a un 80% con respecto al núcleo de partida. Los comprimidos destinados a un posterior grageado deben reunir una serie de características geométricas. Los núcleos deben ser bicóncavos y deben presentar mínimas esquinas y bordes (idealmente esféricos), así como una relación de medidas de bisel y ángulos de casquetes definidos. Además, deben tener una resistencia a la rotura suficiente, con el fin de presentar una friabilidad mínima.

El proceso de grageado consiste en la incorporación de disoluciones o suspensiones constituidas por jarabes de azúcar y otros componentes sobre un lecho de núcleos en constante movimiento. La aplicación se realiza de manera secuencial, en distintas capas, aplicando aire de secado entre cada una. Para ello se usan los llamados «bombos de gragear» o «pailas», que pueden tener varias formas y tamaños. En general, en este proceso, debido a una velocidad de giro de la paila óptima, se consigue que los núcleos constituyan un lecho en continuo movimiento, ascendiendo en el sentido de giro de la paila y cayendo en cascada. La aplicación de los materiales de recubrimiento puede realizarse manualmente o mediante sistemas de goteo o aerosol. En la figura 28.1 se muestra el esquema de una paila de gragear. Como podemos observar, consiste en un bombo montado sobre un eje central que puede girar a distintas velocidades. El equipo incorpora un sistema de aplicación de las soluciones de cobertura, generalmente sobre un eje central, así como un canal de aplicación de aire frío o caliente, según convenga en cada etapa del proceso. Además, estos equipos suelen incluir un sistema de aspiración para eliminar polvo o partículas que se originan a lo largo del proceso, para evitar que estas queden adheridas a las capas de cobertura. Algunos equipos de gran tamaño están dotados de costillas internas para facilitar el movimiento del lecho de núcleos, iluminación interior, etc. En apartados posteriores veremos los posibles equipos que pueden usarse.

El proceso de grageado comprende varias etapas diferenciadas, que describimos brevemente a continuación. Estas etapas se resumen en esquema en la figura 28.2:

1. *Sellado:* primer recubrimiento de aislamiento para prevenir la posible penetración de humedad en el comprimido, impermeabilizándolo de las soluciones acuosas que se añadirán posteriormente. Si no se realizase este paso de sellado, los comprimidos humectados en su superficie podrían absorber un exceso de humedad, lo que podría dar lugar a un ablandado de los núcleos o, incluso, a

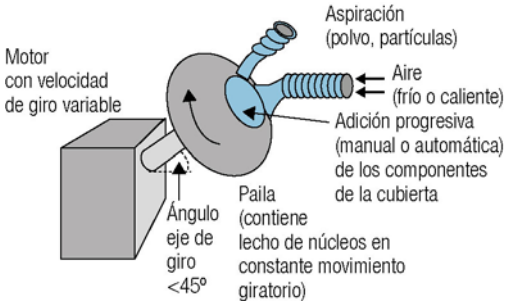


FIGURA 28.1 Esquema de una paila de recubrimiento de formas sólidas.

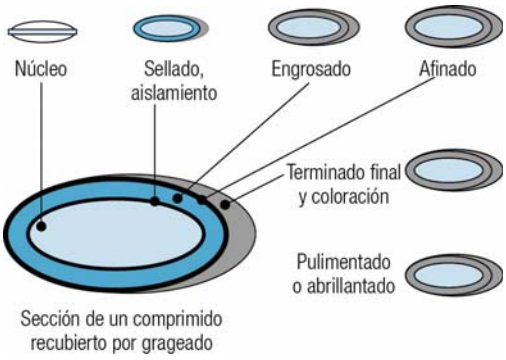


FIGURA 28.2 Etapas generales de un proceso de grageado clásico de azúcar. Ilustrado sobre el esquema de una sección transversal de los núcleos en cada etapa.

una desintegración de estos, afectándose la estabilidad física y química del producto final. El incremento de peso que se logra cuando se completa esta fase no suele ser mayor del 1 al 3% con respecto al peso inicial de los núcleos.

Los materiales de sellado usados más comúnmente son la dispersión de goma laca en etanol, soluciones de acetoftalato de celulosa o resinas acrílicas en solventes orgánicos, como etanol, cloroformo o acetona, soluciones alcohólicas de zeína (proteína procedente del maíz), etc. Las fórmulas de sellado suelen incorporar, además, un plastificante que le confiere a la película formada una cierta flexibilidad para evitar la aparición de grietas. Son muy usados algunos ftalatos acrílicos o el aceite de ricino.

Existen preparados comercializados, como el Shellac®, que es un agente sellador de gran efectividad; si bien los tiempos de disgregación y de disolución tienden a alargarse debido a que se producen polimerizaciones en el producto.

En la fase de sellado se suelen incorporar las soluciones aplicando aire a unos 30 °C en sucesivas capas, dejando secar bien entre cada una. Para prevenir procesos de adherencia, se suelen añadir sobre el lecho de núcleos pequeñas cantidades de talco.

2. *Engrosado o subcobertura:* etapa que tiene como finalidad la de redondear los posibles bordes afilados de los núcleos y alcanzar el tamaño deseado. En el recubrimiento de azúcar, el incremento de peso que puede conseguirse en comparación con los núcleos originales oscila entre un 25 y un 70%. En esta etapa se aplican alternativamente jarabes de azúcar, que contienen otros componentes, como gelatina o goma acacia, seguidas de polvos de engrosado (carbonato cálcico, caolín, talco, sacarosa, etc.). Tras la aplicación de cada capa de jarabe aglutinante y polvos de engrosado, se realiza un secado mediante la aplicación de aire caliente (50-60 °C). Así, las sucesivas capas de engrosado se van aplicando de la misma manera hasta que los bordes afilados de los núcleos han sido suavizados y hasta que se ha alcanzado el grosor deseado. Cuando se utilizan sistemas de aplicación tipo «*spray*», se usan suspensiones que contienen tanto los aglutinantes como los polvos insolubles de engrosado.
3. *Afinado:* fase cuyo propósito principal consiste en cubrir y rellenar todas las posibles imperfecciones que pudiesen existir sobre la superficie de los núcleos resultantes de la etapa anterior. Se aplican del orden de 10 a 20 capas de jarabes diluidos (sacarosa al 15-30% en agua) ya que, al disminuir la viscosidad con respecto a los jarabes anteriores, aumentamos la capacidad de penetración de las soluciones de cobertura para rellenar así de una forma más eficaz las imperfecciones superficiales. En esta fase no se usan polvos de carga. El secado entre capa y capa suele hacerse ahora con aire frío para dar más tiempo a que se distribuya la sacarosa de manera uniforme. Podemos añadir los colorantes disueltos en esta etapa o bien administrar una base coloreada que facilite la uniformidad del color que se aplique en fases posteriores. En general, no suele añadirse colorante alguno hasta que los núcleos no están totalmente suavizados; una aplicación prematura de colorantes sobre núcleos aún con rugosidades, proporcionaría a las grageas finales una apariencia moteada indeseable.
4. *Terminado final y coloración:* aplicación de soluciones de jarabe para coloreado que contienen los correspondientes colorantes (hidrosolubles, o lacas alumínicas), hasta que hayamos conseguido unas grageas con el tamaño y con el color deseados. Es una práctica habitual ir variando la concentración de colorantes a lo largo de las distintas capas aplicadas para asegurar un mejor recubrimiento y aplicar al final varias capas de jarabe

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

simple sin colorante, en una fase final de «terminado».

5. *Pulimentado y abrillantado:* en esta última etapa del proceso de grageado se le proporciona a las grageas el brillo deseado. Las grageas pueden ser pulidas en pailas convencionales, que estén muy limpias, o bien en pailas especiales de pulimentado forradas de lona o franela tipo Canvas (fig. 28.3), mediante la aplicación de ceras en polvo (cera de abeja o cera de carnauba) o de soluciones calientes de estas ceras en nafta o en otros disolventes volátiles adecuados, como cloroformo, pudiendo incluir, además, parafinas para estabilizar la dispersión de las ceras. En las pailas forradas de lona, el forro se usa para distribuir correctamente las ceras sobre la superficie de las grageas y también por su acción amortiguadora. Las soluciones de ceras suelen ser atomizadas sobre las lonas y las grageas adhieren a estas las ceras al rodar por la paila. La aplicación de aire caliente simultáneamente puede ser de ayuda, facilitando la distribución.

El proceso de grageado clásico, siguiendo todas las fases anteriormente descritas, es largo y tedioso, por lo que existen algunas variantes con esquemas de trabajo más simplificados. En la figura 28.4 se muestra un esquema propuesto por diversos autores en el que, partiendo de una fase inicial de sellado y posterior engrosado inicial con polvos de carga, podemos usar jarabes de carga muy concentrados o bien soluciones aglutinantes con polvos de carga. El proceso de engrosado culminaría en cualquiera de las dos variantes con la adición jarabes de color y afinado.

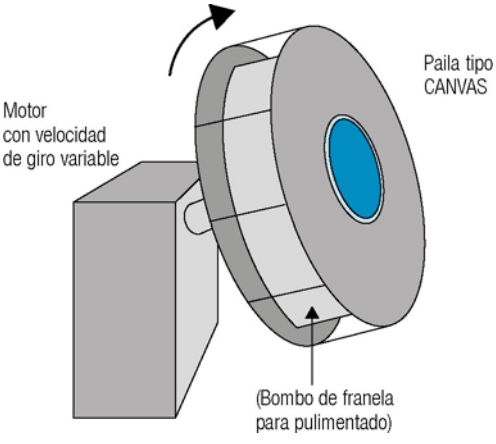


FIGURA 28.3 Paila de pulimentado tipo Canvas con paredes de franela para distribuir las ceras sobre las grageas.

Otra alternativa propuesta en la figura 28.4 sería el proceso llamado «cobertura uniforme», en el que las fases de engrosado, afinado y coloración se confunden en un proceso global en el que se va aumentando el peso de la gragea, afinando y coloreando a la vez mediante la adición de soluciones de recubrimiento uniforme basadas en jarabes de sacarosa de base acuosa, pero que contienen agentes aglutinantes, como la gelatina o la goma acacia, que refuerzan la película y disminuyen la formación de polvo durante el grageado, agentes dispersantes y de afinado como el polietilenglicol y sus ésteres, o sustancias desecantes que mejoran la adhesividad de las capas de recubrimiento, como pueden ser el sílice coloidal (Aerosil®), u otros como las bentonitas. Además, esta fórmula de recubrimiento uniforme puede incluir un agente blanqueante, como el dióxido de titanio, que actúa no sólo como pigmento blanco, sino también como base coadyuvante para otros colorantes. En la tabla 28.1 se muestra un ejemplo de fórmula de recubrimiento uniforme.

En general, las técnicas de grageado, especialmente cuando se añaden las capas a mano, son complejas y solamente pueden dominarse completamente a través de la práctica. El uso cada vez más extendido de los modernos sistemas automatizados está haciendo que los sistemas manuales estén quedando cada vez más obsoletos. Además, la duración de los procesos y las dificultades para la automatización y validación de los grageados hace que estos se vean desplazados cada vez más por otros tipos de recubrimiento más sencillos, como las cubiertas peliculares.

CUBIERTAS PELICULARES: *FILM-COATING*

Según la propia definición de la Farmacopea Europea, se denominan «comprimidos con cubierta pelicular» a aquellos que poseen un recubrimiento constituido por una capa polimérica muy fina. Dentro de los procesos de recubrimiento de comprimidos y otras formas sólidas, el recubrimiento pelicular o *film-coating* se ha impuesto en relevancia con respecto a los métodos de recubrimiento de azúcar comentados anteriormente, debido a su mayor sencillez. En

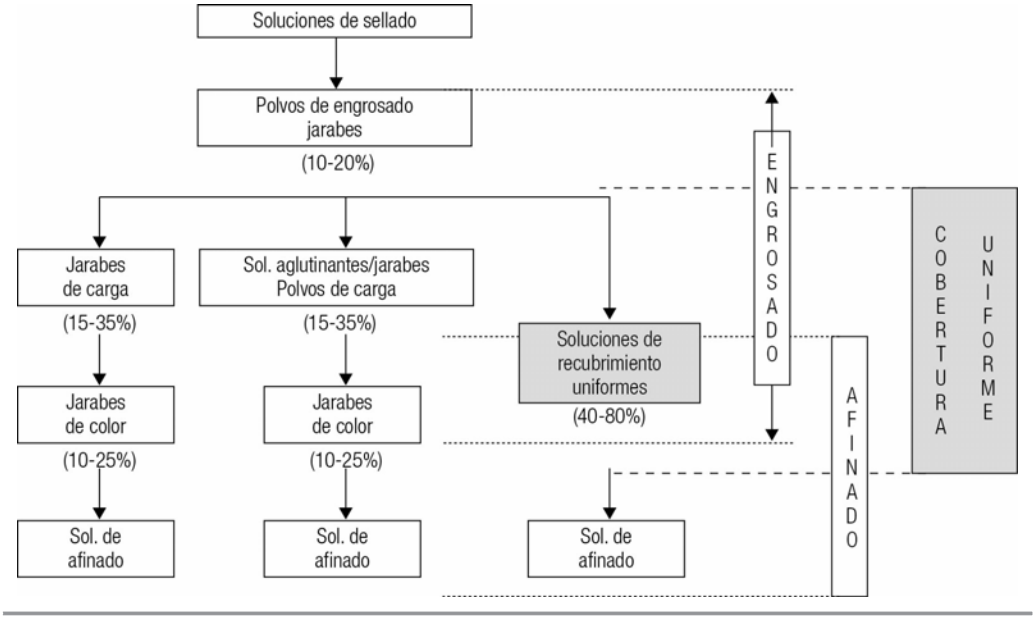


FIGURA 28.4 Posibles variantes del proceso de grageado (descritas por Bauer et al, 1998). Entre paréntesis se detalla la ganancia de peso orientativa de los núcleos en cada fase expresada en porcentaje con respecto al peso inicial.

efecto, este proceso consiste en la aplicación directa de varias capas de una dispersión polimérica en forma de aerosol sobre el lecho de núcleos. Para ello pueden usarse pailas clásicas, como las ya descritas, o pailas perforadas, como las que veremos en próximos apartados. De cualquier forma, el polímero se dispersa en forma de aerosol por la acción de boquillas de aire comprimido diseñadas para proporcionar una banda continua de líquido sobre los núcleos. Esto hace que sea un proceso mucho más rápido y fácil de validar. En este tipo de recubrimientos la ganancia total de peso no suele superar el 5 o el 6% con respecto al peso del núcleo inicial.

En la tabla 28.2 se resume la composición orientativa que presentan las fórmulas de aplicación para recubrimiento pelicular. La primera

TABLA 28.1 Fórmula base de solución acuosa de recubrimiento uniforme

Excipiente	Misión principal	Proporción recomendada
Sacarosa	Componente principal del jarabe	55-65%
Polietilenglicol o sus ésteres	Dispersantes y agentes de afinado	1-3%
Gelatina o gomas (acacia, sandaraca, etc.)	Aglutinantes, endurecedores de la película	0,5-1%
Aerosil® o bentonitas	Desecantes, mejora la adhesividad de la película	0,5-1%
Dióxido de titanio	Blanqueante y opacificante, base de otros colorantes	0,05-0,1%
Colorante	Proporciona tono e intensidad de color adecuado	c.s.
Agua	Diluyente base	c.s.p. 100%

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 28.2 Fórmula base orientativa de recubrimiento pelicular gastrosoluble (polímeros solubles a pH inferiores a 5)

Componente	Proporción recomendada	Principales ejemplos
Polímeros formadores de película	7-18%	**Derivados celulósicos** • HPMC (distintas viscosidades) *(A/O)* • MC *(A/O)* • HPC *(A/O)* **Copolímeros de ácido metacrílico** • Eudragit®-E *(O)* • Eudragit®-E30D *(A)* **Copolímeros de acetato de polivinilo** • Vinilpirrolidona/vinilacetato 60:40 *(A/O)*
Plastificantes	0,5-2%	**Solubles en agua (A)** • Glicerina y glicoles: PG, PEG • Triacetato de glicerina • Ésteres de ácido cítrico **Insolubles en agua (O)** • Monoglicéridos acetilados • Ésteres de ftalato, ácido sebácico, etc. • Aceites (ricino, etc.) • Siliconas
Opacificantes y colorantes	2-8%	• Óxido de titanio • Colorantes de uso autorizado
Vehículo	c.s.p. 100%	**Disolventes orgánicos (O)** • Cloroformo, hexano, etc. **Disolventes acuosos (A)** • Agua, PEG, etc.

A, componente soluble en disolventes acuosos; O, soluble en lacas orgánicas; A/O, dispersable tanto en base acuosa como en base orgánica; HPC, hidroxipropilcelulosa; HPMC, hidroxipropilmetilcelulosa; MC, metilcelulosa; PEG, polietilenglicol; PG, propilenglicol.

cuestión a tener en cuenta es el vehículo; si bien los primeros procedimientos de recubrimiento pelicular desarrollados consistían en la utilización de dispersiones poliméricas de base orgánica por su fácil evaporación, la eliminación industrial de estos solventes, su toxicidad y su precio contribuyeron a sustituir progresivamente las lacas orgánicas por dispersiones de base acuosa. Como podemos observar, muchos polímeros de los que se presentan en la tabla son dispersables tanto en solventes acuosos como en vehículos orgánicos. Los derivados celulósicos son muy diversos, y en la tabla sólo se exponen algunos ejemplos, como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa o metilcelulosa, aunque se usan algunos más como etil e hidroxietilcelulosa o carboximetilcelulosa sódica. Los polimetacrilatos constituyen una familia de polímeros de gran versatilidad en recubrimiento de formas sólidas por su amplia gama de presentaciones con diferentes características de solubilidad y viscosidad.

Los plastificantes desempeñan un papel fundamental en la formulación de cobertura, que consiste en interponerse entre la estructura ordenada del polímero formador de película creando ciertas irregularidades estructurales que le confieren una plasticidad a la película muy interesante, ya que previene procesos de agrietado posterior (fig. 28.5). En la tabla 28.2 se recogen de

manera resumida algunos de los plastificantes más usados, clasificados en función de su solubilidad.

La *temperatura* y *flujo del aire,* la *velocidad de giro de la paila* y sus *características geométricas,* que condicionan el movimiento de lecho de núcleos, son parámetros críticos comunes con el recubrimiento convencional. Aparte de estos, existen una serie de parámetros relacionados con la forma de aplicación de las dispersiones poliméricas sobre el lecho de núcleos que determina la eficacia del proceso de recubrimiento pelicular. Si bien la velocidad de aplicación de la formulación de cobertura es importante, el *patrón de aerosol* resulta crítico en este tipo de procesos. Este concepto engloba no sólo el ángulo del chorro de aerosol formado, sino sobre todo el *tamaño de gotícula.* En efecto, cuando las gotas de la disolución de cobertura se depositan sobre la superficie del núcleo, estas deben fundirse para dar lugar a una estructura continua que, al secarse, formará una película coherente. Este fenómeno, ilustrado en la figura 28.5, se produce mediante la coalescencia de los glóbulos en función de las fuerzas atractivas entre estos, que reciben el nombre de «presión capilar» (π). Estas fuerzas se relacionan con la tensión superficial látex-aire (γ) y con el radio medio de las gotículas (r) a partir de la siguiente expresión:

$$\pi = \frac{2 \times \gamma}{r}$$

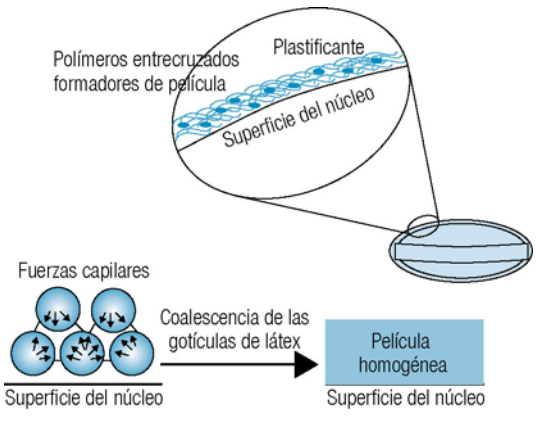


FIGURA 28.5 Detalles de la formación de la película sobre la superficie de los núcleos: disposición de los plastificantes y fusión de las gotículas de látex para dar lugar a películas coherentes y flexibles.

Según esto, cuanto menor sea el tamaño de los glóbulos del aerosol, mayor será la presión capilar y más fácilmente se formará la película de manera homogénea sobre el núcleo. Así, todos los factores que condicionan el tamaño de glóbulo, como la propia tensión superficial, la presión del líquido y del aire en las boquillas, la carga de sólidos, la viscosidad de la formulación de cobertura, etc., son críticos en el proceso de recubrimiento pelicular, debiendo ser cuidadosamente validados durante la implantación en fábrica de un proceso de este tipo.

EQUIPOS Y UTILLAJE DE RECUBRIMIENTO

Las características generales que debe reunir un equipo para recubrimiento deben ser las siguientes:

1. Movilización homogénea de núcleos, con el fin de conseguir de manera eficaz que el lecho estático pase al estado de lecho expandido, que garantiza el correcto secado entre capa y capa aplicada. Por ello, muchas pailas incorporan costillas internas y distintos tipos de agitadores.
2. Sistema de aporte de aire frío o caliente, para garantizar el secado entre capas y evitar adherencias. Es importante contar con equipos en los que se pueda regular con precisión tanto el flujo como la temperatura del aire.
3. Sistema de aspiración de aire, para prevenir las contaminaciones cruzadas, pero también para evitar la acumulación de partículas en el bombo que pueden agregarse y pegarse sobre la superficie de los núcleos.
4. Sistema de aplicación de fórmulas de recubrimiento. Interesa que la distribución de la fórmula de cobertura sobre el lecho de núcleos sea lo más homogénea posible. Cuando tenemos un proceso de grageado, es frecuente la aplicación directa de las soluciones, aunque existen nuevos sistemas de boquillas por goteo montados sobre un eje central para pailas de gran tamaño. En los procesos de cubierta pelicular se recurre a sistemas de aplicación en aerosol con pistolas de doble fluido, como la que se esquematiza en la figura 28.6. Como podemos observar, la dispersión polimérica es bombeada y sale por un orificio central. El aerosol de la dispersión se consigue por la acción de un flujo tangencial de aire a presión.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

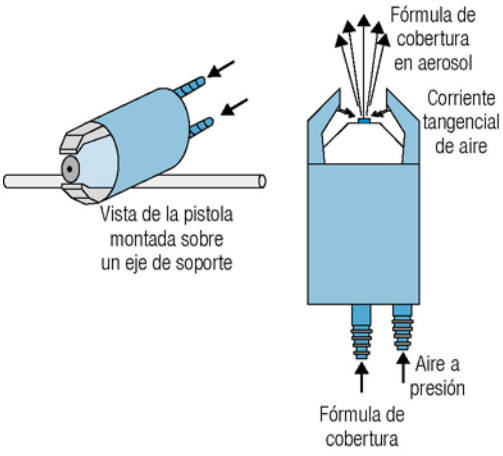


FIGURA 28.6 Esquema de una pistola de aplicación de soluciones poliméricas de dos fluidos.

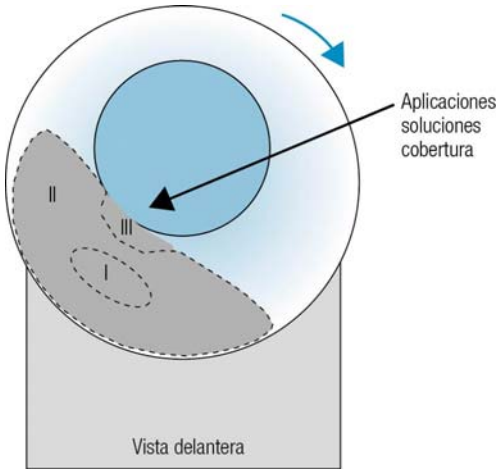


FIGURA 28.7 Paila convencional: zonas de aplicación de soluciones. Zona muerta (I): movimiento lento de los núcleos y sin giros; zona de removido principal del lecho contra las paredes (II), y zona de mayor movimiento superficial (III): zona de aplicación de soluciones para su rápida distribución.

5. Otra característica a considerar a la hora de elegir un equipo u otro es, por ejemplo, la versatilidad de formatos de trabajo, lo que implica la posibilidad de cambiar el tipo de paleta removedora interna o el tipo y número de pistolas, o la posibilidad de automatización del equipo.

A continuación se describen los principales tipos de equipos que se usan en recubrimiento de formas sólidas.

Sistemas de paila convencional

Los primeros equipos desarrollados consisten en un bombo metálico circular de cobre, acero inoxidable o diversas aleaciones, montado sobre una base con un determinado ángulo. Las pailas rotan sobre su eje horizontal mediante un motor de velocidad regulable. Un esquema de este tipo de pailas se muestra en la figura 28.1. El aire caliente penetra en la paila en el lecho de comprimidos por conductos que entran por la parte delantera de la paila. Las soluciones de cobertura se aplican sobre los comprimidos a mano o mediante sistemas de goteo o de *spray* sobre el lecho de comprimidos en rotación. En este sentido, hay que tener en cuenta que en las pailas convencionales pueden distinguirse varias zonas en el interior del lecho de núcleos. En el esquema de la figura 28.7 se muestra la zona correcta de aplicación de soluciones.

Posibles variantes sobre el diseño original son las diferentes formas que se muestran en la figura 28.8, desde la esférica hasta los modelos de forma truncada o cilindrocónicos, precursores de las pailas industriales desarrolladas posteriormente. Otras variaciones consisten en la incorporación de costillas internas para mejorar el removido del lecho de núcleos o la utilización de espadañas de inmersión para proporcionar aire de desecación desde el interior del lecho, facilitando el secado. Algunos diseños, como el de Glatt, permiten incluso incorporar sistemas de aspiración desde el interior del lecho. Estos sistemas se ilustran en la figura 28.8.

La aparición de las pailas Pellegrini supuso un avance significativo en los procesos de recubrimiento (fig. 28.9). A partir de un diseño de paila trococónica, el sistema Pellegrini incorpora unas paletas internas y un difusor que distribuye el aire sobre la superficie del lecho de comprimidos. Posteriormente aparecieron modelos más evolucionados a partir del diseño original, con pailas completamente cerradas, sistemas de removido de núcleos con espadañas de inmersión, etc. El diseño Pellegrini cerrado aportó la posibilidad de automatización, lo que con los bombos anteriores era imposible.

Pailas perforadas

Este tipo de equipos incorporan un tambor perforado o parcialmente perforado que rota sobre

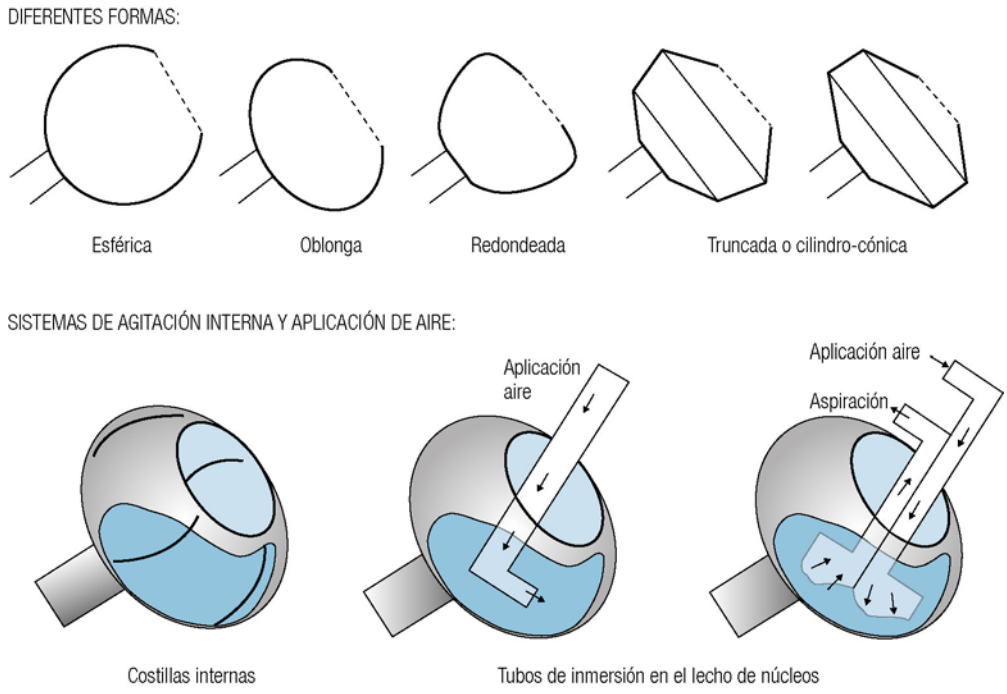


FIGURA 28.8 Variantes sobre el diseño original de las pailas convencionales.

su eje horizontal en el interior de una carcasa. La solución de cobertura se aplica sobre la superficie del lecho en rotación a través de boquillas en *spray* que están instaladas en el interior del tambor sobre un soporte central. El número de boquillas oscila entre dos o cinco, dependiendo del tamaño de la paila, del ángulo de aerosol, etc. Estos sistemas poseen una gran eficacia de secado y, además, pueden ser completamente automatizados tanto para grageados convencionales como para recubrimiento pelicular. En la figura 28.10 se ilustra la disposición más frecuente, que se corresponde con el sistema Accela-Cota®. Existen otros equipos que, basados en el mismo equipo original, incorporan algunas variaciones. Por ejemplo, el Hi-Coater® es un diseño más versátil en el que el aire de desecación se dirige hacia el tambor y pasa a

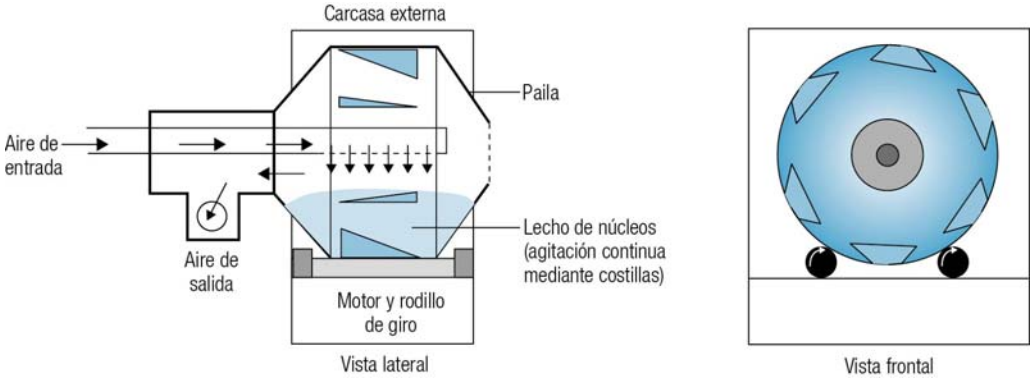


FIGURA 28.9 Esquema de una paila Pellegrini.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

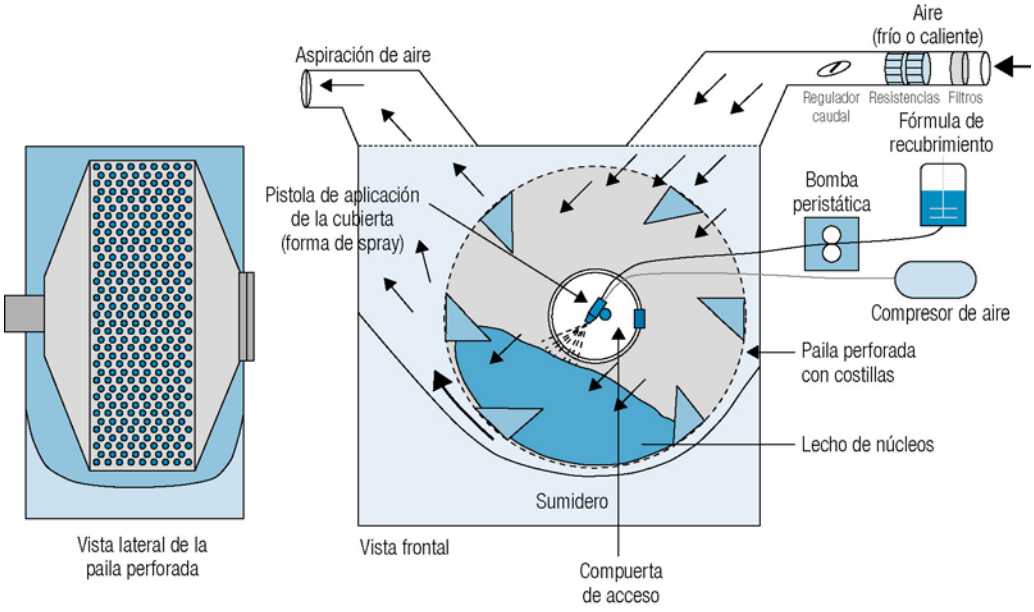


FIGURA 28.10 Pailas perforadas: esquema de una paila modelo Accela-Cota® (Manesty).

través del lecho de comprimidos, saliendo el aire resultante a través de las perforaciones del tambor. Además, permite cambiar el formato de trabajo de forma que el aire entraría en la paila a través del eje trasero central de forma parecida a las Pellegrini®. Otros sistemas, como el Driacoater®, incorporan unas «costillas» internas perforadas por las que entra el aire de secado, fluidificando el lecho de comprimidos. El aire sale por la parte trasera del equipo. Algunos fabricantes, como Glatt, han desarrollado equipos que introducen algunas variantes sobre el diseño original, como el que ser muestra en la figura 28.11. Como puede apreciarse, el aire entra por la parte trasera de la carcasa para alcanzar el interior del tambor central a través de las propias perforaciones, siendo recogido a través del lecho de núcleos. Son equipos totalmente automatizados y asistidos por ordenador en los que pueden regularse y controlarse los diferentes parámetros de trabajo, como tiempo, flujo y temperatura de aire, velocidad de giro de la paila, flujo de aplicación de soluciones de cobertura, etc. Toda esta información puede ser almacenada en programas una vez validado el proceso. Además, los modernos equipos industriales vienen dotados de sistemas de lavado *in situ* (lo que normalmente se conoce como CIP, iniciales de la terminología anglosajona «*cleaning in place*»), haciendo que los procedimientos de limpieza sean fácilmente validables.

Sistemas de lecho fluido

La aplicación de los sistemas de lecho fluido ha constituido un éxito en el recubrimiento, tanto

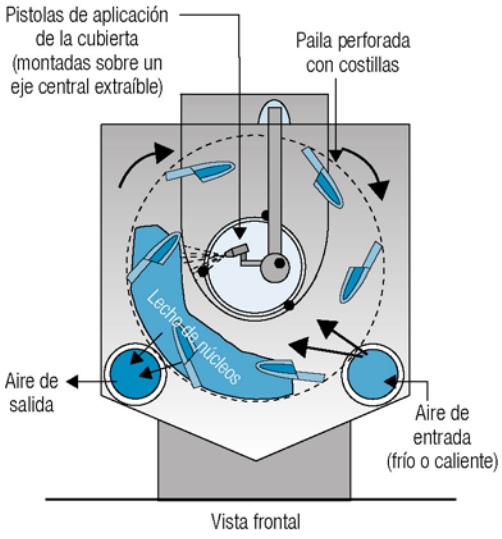


FIGURA 28.11 Esquema de un equipo automático Glatt Coater Smart®.

de comprimidos como de gránulos y cápsulas. Las formulaciones de las soluciones de cobertura son similares a las usadas con las pailas. Aquí es el aire el que mueve el lecho de comprimidos, por lo que parámetros como flujo de aire, temperatura del aire de entrada y de salida, etc., son críticos para lograr una correcta fluidificación y movimiento del lecho de núcleos. En la figura 28.12 se muestra un esquema de un equipo de lecho fluido. Como podemos observar, la fluidificación de la masa de comprimidos se produce en una cámara tipo columna con un flujo de aire ascendente. El flujo de aire está controlado de tal forma que la mayor parte de este entre por la parte central provocando que los comprimidos se eleven por el centro donde se ha montado una cámara interna en la que se produce la descarga en aerosol de la pistola con la solución de recubrimiento. El movimiento de los comprimidos es ascendente por la zona central de la columna, cayendo luego por los extremos, cerca de las paredes e ingresando de nuevo en el flujo ascendente al llegar a la parte inferior de la cámara. Las soluciones de recubrimiento se aplican continuamente en *spray* por una boquilla localizada en la parte inferior de la cámara. Una gran ventaja de este sistema la constituye la rapidez del proceso de secado. Además, son equipos fácilmente automatizables. La versatilidad es otro elemento importante a considerar en este tipo de diseños. Los sistemas de lecho fluido pueden ser montados de diversas formas para realizar diferentes operaciones. En la figura 28.13 se muestran de manera orientativa las tres posibilidades más frecuentes de montaje de los lechos fluidos. La configuración de nebulización inferior con cámara interna (conocida como *bottom spray*) es la más adecuada para los procesos de recubrimiento. La disposición de nebulización superior que se ilustra en la figura 28.13 central (conocida como *top spray*) es más adecuada para procesos de granulación. La configuración de nebulización tangencial (fig. 28.13 derecha, conocida como *tangential spray*) es más adecuada para procesos de desecación y esferonización.

Sin embargo, los sistemas de lecho fluido presentan algunos inconvenientes, como la dificultad a la hora de optimizar todos los parámetros de trabajo (tiempos, temperaturas, caudal de aire, etc.). Además, cuando los núcleos son friables o proclives a la exfoliación o abrasión, será muy difícil su recubrimiento en sistema de lecho fluido, incluso si se hace bajo condiciones óptimas, debido a los impactos y rozamientos

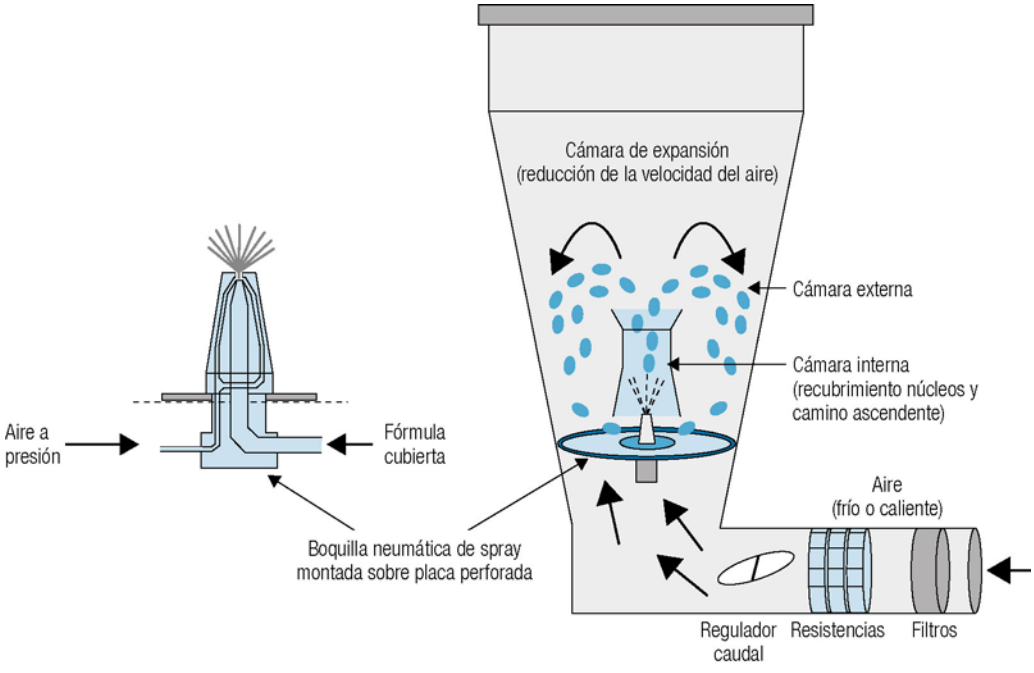


FIGURA 28.12 Equipo de lecho fluido montado para recubrimiento (disposición en *spray* desde la parte inferior).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

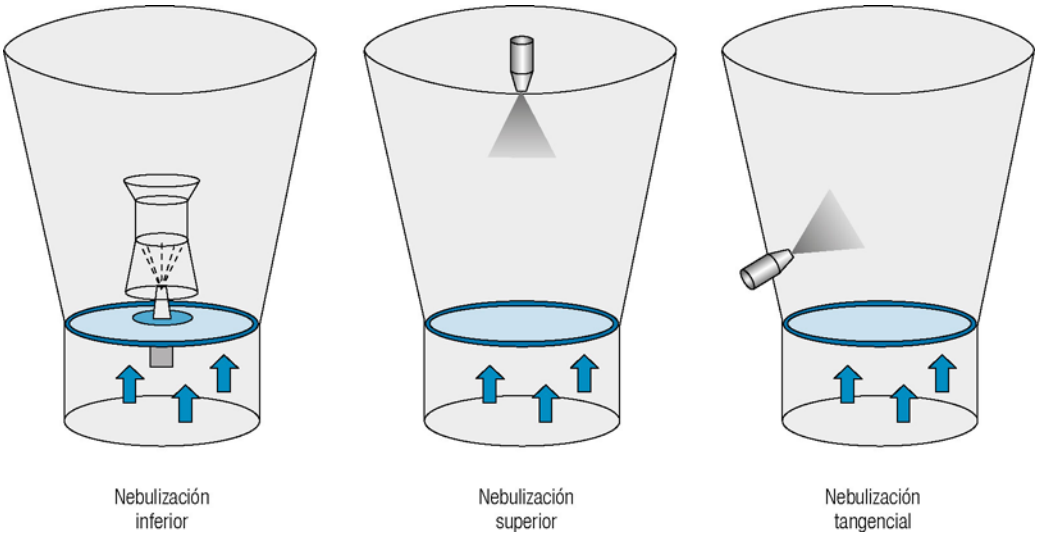


FIGURA 28.13 Principales formatos de montaje de los equipos de lecho fluido.

constantes entre los diferentes comprimidos entre sí y contra las paredes de la cámara.

ENSAYOS Y CONTROL DE COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

En la práctica, y como en todas las formas farmacéuticas, distinguimos entre ensayos en proceso y ensayos sobre producto terminado.

Ensayos en proceso

CONTROL INICIAL DE LOS NÚCLEOS

Incluye el control del aspecto y dimensiones, resistencia a la fractura, friabilidad, uniformidad de masa o contenido y ensayos de disgregación o disolución. Cabe destacar que la realización del ensayo de uniformidad de masa o de contenido de los núcleos puede servir para asegurar la dosificación de la fórmula final en condiciones normales. La friabilidad debe ser controlada de manera muy estricta para evitar la aparición de grietas o polvo en la paila durante el posterior recubrimiento. Normalmente, sin el control final de los núcleos y su liberación por parte del Departamento de Control de Calidad no se pasa a la fase de recubrimiento.

CONTROL DEL PROCESO DE COBERTURA

Principalmente se analiza la evolución del aspecto, dimensiones y peso de los comprimidos. En los procesos largos de grageado estos ensayos se van realizando a lo largo de cada fase.

Ensayos de liberación de lote sobre producto terminado

Aparte de los ensayos de aspecto y dimensiones, debe realizarse un ensayo de uniformidad de masa o contenido, salvo que se justifique que se ha realizado sobre los núcleos. La Farmacopea Europea concede especial importancia al *ensayo de disgregación*. Se realiza con el equipo de disgregación descrito para comprimidos (monografía 2.9.1), usando como líquido de ataque agua termostatizada a 37,0 ± 0,5 °C. En general, el lote de comprimidos con recubrimiento pelicular cumple las especificaciones cuando las 6 unidades ensayadas se disgregan en un tiempo no mayor de 30 min. El tiempo máximo aumenta hasta 60 min cuando se trata de otros tipos de recubrimiento. Excepcionalmente, la farmacopea admite que se sustituya el agua con una solución de ácido clorhídrico 0,1 N como medio de ataque cuando la formulación estudiada no cumple las especificaciones en agua.

OTROS TIPOS DE CUBIERTAS

Recubrimientos entéricos

Cubiertas con las que se persigue una liberación de principio activo a nivel intestinal, pero *no a*

nivel gástrico, por dos motivos fundamentales: *a)* para proteger la mucosa gástrica de la acción de determinados fármacos (p. ej., el ácido acetilsalicílico), o *b)* para proteger determinados fármacos del fuerte pH ácido para evitar su degradación. Por ello, las formulaciones entéricas son catalogadas por la farmacopea dentro de los sistemas de liberación retardada.

En general tenemos dos posibilidades de obtener formas entéricas:

1. Obtener gránulos o partículas recubiertas con cubiertas entéricas y posteriormente dosificados en cápsulas o comprimidos.
2. Elaborar comprimidos y proporcionarles posteriormente un recubrimiento gastrorresistente.

En general, las cubiertas entéricas se consiguen utilizando una serie de polímeros cuya solubilidad es dependiente del pH. En la tabla 28.3 se muestra un resumen de algunos de los más usados. Como se puede observar, se trata de polímeros dispersables en base acuosa o en base orgánica, solubles a pH superiores a 5. Los que se disuelven a pH en torno a 6 se utilizan para liberación de fármacos a nivel de yeyuno, mientras que algunos polímeros que necesitan valores de pH mayores para disolverse (del orden de 7) son utilizados para liberación colónica.

Las formas sólidas con recubrimiento gastrorresistente tienen una serie de exigencias y ensayos específicos para asegurar que el principio activo se cede de forma adecuada. La Farmacopea Europea (monografía 0478) describe un *ensayo de control de disgregación para formas entéricas* cuando se trata de comprimidos o cápsulas con una cubierta gastrorresistente. Se realiza con el equipo de disgregación descrito para formas sólidas con 6 unidades. En este caso, el ensayo consta de una *primera fase ácida* en la que el líquido de ataque dispuesto en el disgregador consiste en una solución de ácido clorhídrico 0,1 N, que posee un pH en torno a 1,1. Transcurridas 2 h de exposición de las 6 unidades al medio ácido sin discos, se comprueba que no hay signos de erosión ni disgregación, y pasamos a una *fase básica* en la que se cambia el medio de ataque por una disolución reguladora de pH ajustada a un valor de 6,8. Se someten las mismas 6 unidades anteriores al ataque básico durante 1 h. Transcurrido el tiempo prescrito, se comprueba que la disgregación es total en todas las unidades ensayadas.

La Farmacopea Europea, en la misma monografía, describe, además, un ensayo de disolución para comprimidos preparados a partir de gránulos o partículas ya recubiertas con una cubierta gastrorresistente. En este caso se indica la realización de un ensayo de disolución adecuado para demostrar que la liberación del principio activo se realiza de forma adecuada en función del pH. En este sentido, la Farmacopea de Estados Unidos describe un ensayo para formas entéricas basado en el de disolución, según el cual se admite una liberación de un máximo de un 10% del principio activo declarado tras 2 h

TABLA 28.3 Polímeros más usados en recubrimiento entérico (solubles a pH mayores de 5)

Polímero	Tipo de dispersión	Disolución de la película
Ésteres de celulosa		
Acetoftalato de celulosa (Aquateric®)	Lacas orgánicas	pH > 5,8
Ftalatos de HPMC: HPMCP® 50	Lacas orgánicas	pH > 5,5
Ftalatos de HPMC: HPMCP® 55	Dispersiones acuosas	pH > 5,5
Copolímeros de ácido metacrílico		
Eudragit®-L30D	Dispersiones acuosas	pH > 5,5
Eudragit®-L	Lacas orgánicas	pH > 6,0
Eudragit®-S	Lacas orgánicas	pH > 7,0
Copolímeros de acetato de polivinilo		
Acetoftalato de polivinilo	Lacas orgánicas	pH > 5,5

HPMC, hidroxipropilmetilcelulosa.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de exposición a un medio de disolución ácido (pH = 1,1). Tras esa primera fase, se somete a las 6 unidades ensayadas a un medio de pH básico (6,8). El lote cumple con las especificaciones si la liberación es total en 45 min.

Cubiertas de cesión sostenida

Englobamos en este último apartado aquellas cubiertas con las que se persigue una liberación controlada de principio activo para mantener niveles terapéuticos durante tiempos largos, pudiendo mejorar así las pautas posológicas al disminuir el número de tomas necesarias.

La manera de conseguir este tipo de recubrimientos que proporcionen una liberación lenta del principio activo es mediante la utilización de polímeros insolubles en agua. Uno de los más usados es la *etilcelulosa*, que puede aplicarse tanto en dispersión acuosa (a una concentración en torno al 30%), como en disolución en etanol (a concentraciones que oscilan entre un 5 y un 10%). También se recurre con frecuencia a los copolímeros del ácido metacrílico, Eudragit®-RL y -RS, insolubles en agua. Estos copolímeros se hinchan y proporcionan una impermeabilización independiente del pH. Además, pueden aplicarse tanto en dispersión orgánica como acuosa.

En este tipo de formas farmacéuticas cobra especial relevancia el ensayo de velocidad de disolución, que nos sirve para determinar la cantidad de principio activo liberada en cada tiempo. Los requerimientos vendrán dados por la monografía individual de cada principio activo, o en función de la zona preferente de liberación, o del tiempo o del tipo de cinética requeridos.

CAPÍTULO 29

Comprimidos especiales

María Dolores Veiga Ochoa y Damián Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN: OBJETIVOS Y CLASIFICACIÓN GENERAL

En el apartado de comprimidos especiales se engloban una serie de preparados obtenidos por compresión y que están diseñados especialmente para modificar y controlar la velocidad o el lugar de liberación del principio activo. Resulta, por lo tanto, lógico pensar que estos preparados presenten unas características farmacotécnicas diferentes a los comprimidos convencionales.

Atendiendo a criterios meramente biofarmacéuticos, los comprimidos se pueden clasificar de la siguiente manera:

1. *Comprimidos de administración por vía oral:*
   - **a.** Comprimidos de liberación inmediata:
     - Antes de su administración: efervescentes, solubles y dispersables.
     - Después de su administración: convencionales o disgregables, sublinguales, masticables, bucodispersables.
   - **b.** Comprimidos de liberación sostenida o ampliada:
     - Según se deglutan o no (para chupar y bioadhesivos sobre la mucosa bucal).
     - Según el patrón de liberación, ésta puede ser continua, con tránsito gástrico prolongado (flotantes o bioadhesivos) o con tránsito gástrico sin modificar, o pulsátil, múltiples (multicapas o con núcleo) u otros.
     - Según el mecanismo de liberación del fármaco: erosión, difusión, disolución u ósmosis.
   - **c.** Comprimidos de liberación retardada o diferida: gastrorresistentes, colónicos, otros.
2. *Comprimidos de administración por otras vías:*
   - **a.** Comprimidos hipodérmicos y de implantación.
   - **b.** Comprimidos vaginales (antimicóticos, tricomonicidas, antibióticos, hormonas, etc.).

COMPRIMIDOS EFERVESCENTES

Según la Real Farmacopea Española los comprimidos efervescentes son comprimidos no recubiertos en cuya composición intervienen generalmente sustancias de carácter ácido y carbonatos o hidrogenocarbonatos que reaccionan rápidamente en presencia de agua desprendiendo dióxido de carbono. Están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración. El hecho de administrar el fármaco en disolución hace que se facilite su ingestión, su absorción sea más rápida y que, por lo tanto, se consiga la acción farmacológica rápidamente. Por esto, su uso está ampliamente aceptado con los analgésicos. Esta acción se ve facilitada por el elevado pH de la solución resultante debido al alto contenido en bicarbonato, lo que hace que se favorezca el vaciamiento gástrico. Este efecto puede ser también interesante para disminuir las molestias estomacales inducidas por ciertos fármacos. Por otra parte, es útil formular algunos principios activos en comprimidos efervescentes para enmascarar su sabor, ya que el alto porcentaje de sales y la ligera acción anestésica local del CO_2 que se desprende favorecen este efecto.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

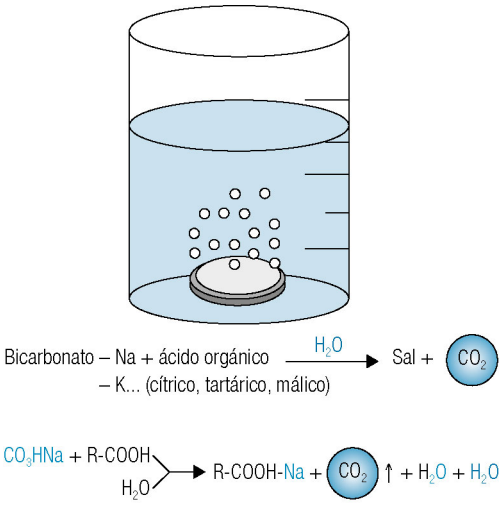


FIGURA 29.1 Reacción de efervescencia en comprimidos efervescentes.

La disgregación se logra al hacer reaccionar un ácido orgánico (ácido cítrico o ácido tartárico normalmente) con carbonato o bicarbonato sódico[1] para formar la sal del ácido orgánico (fig. 29.1). En esta reacción se produce desprendimiento de CO_2, que es el que propicia la disgregación, y para que se lleve a cabo es imprescindible la presencia de agua.

Dado que la reacción de efervescencia sólo se desencadena en presencia de agua, y que además la solución final resultante debe ser límpida, el diseño y la elaboración de comprimidos efervescentes plantea una serie de dificultades adicionales:

1. Debe controlarse la humedad ambiental durante todo el proceso de fabricación. En general se acepta que la humedad relativa no debe superar el 25-35%.
2. Debe controlarse el contenido en humedad de los componentes (máximo 0,1%), así como su higroscopicidad (por esta razón, entre otras, es preferible la sacarina al azúcar como edulcorante).
3. Para evitar la aparición de películas superficiales de productos insolubles y que la reacción de efervescencia se produzca adecuadamente, deben utilizarse excipientes hidrosolubles. Por ello, en estos casos, suelen usarse como lubrificante los derivados de polietilenglicol, ciertos aminoácidos, etc.
4. La preparación de los granulados puede hacerse de dos formas:
   - **a.** Por vía húmeda (lo normal):
     - Preparando dos granulados, conteniendo uno de ellos los ácidos y el otro las bases, y mezclando los dos granulados sólo después de eliminar el agua.
     - Preparando un solo granulado, pero usando un disolvente que no desencadene la reacción de efervescencia, como el etanol (menos frecuente, porque la eliminación de cantidades industriales de etanol es muy costosa para evitar problemas medioambientales).
   - **b.** Por vía seca, usando ácido cítrico monohidratado y calentando para que el agua de cristalización que se desprende actúe como aglutinante.
5. A la hora de comprimir conviene usar punzones recubiertos de teflón para evitar adherencias.
6. El envasado y reposición (almacenamiento) de los comprimidos finales debe hacerse a humedad relativa inferior al 25%, y deben usarse envases que protejan de la humedad ambiental, pudiendo incorporar agentes desecantes como el gel de sílice. Lo más normal es el uso de blisters individuales de aluminio con un grosor adecuado.

Los ensayos y control de los comprimidos efervescentes incluyen los de los comprimidos convencionales, pero, además, se estudia:

- Control de cierre de los blisters: por inmersión en agua y haciendo el vacío. Al restaurar la presión normal se observa el posible desprendimiento de CO_2.
- Control de efervescencia: se estudia el porcentaje de CO_2 que se desprende de un comprimido efervescente (fig. 29.2). Porcentajes de CO_2 anormalmente bajos puede ser indicativo de inestabilidad de la formulación o de mala dosificación de ácidos o bases.
- Disgregación: este ensayo no es como en los comprimidos convencionales. Según farmacopea se coloca un comprimido en un vaso de precipitados con 200 mL de agua atemperada entre 15 y 25 °C y se deja el tiempo necesario

[1]También se usan de potasio, calcio, magnesio o lisina, entre otros, para reducir la ingesta de sodio.

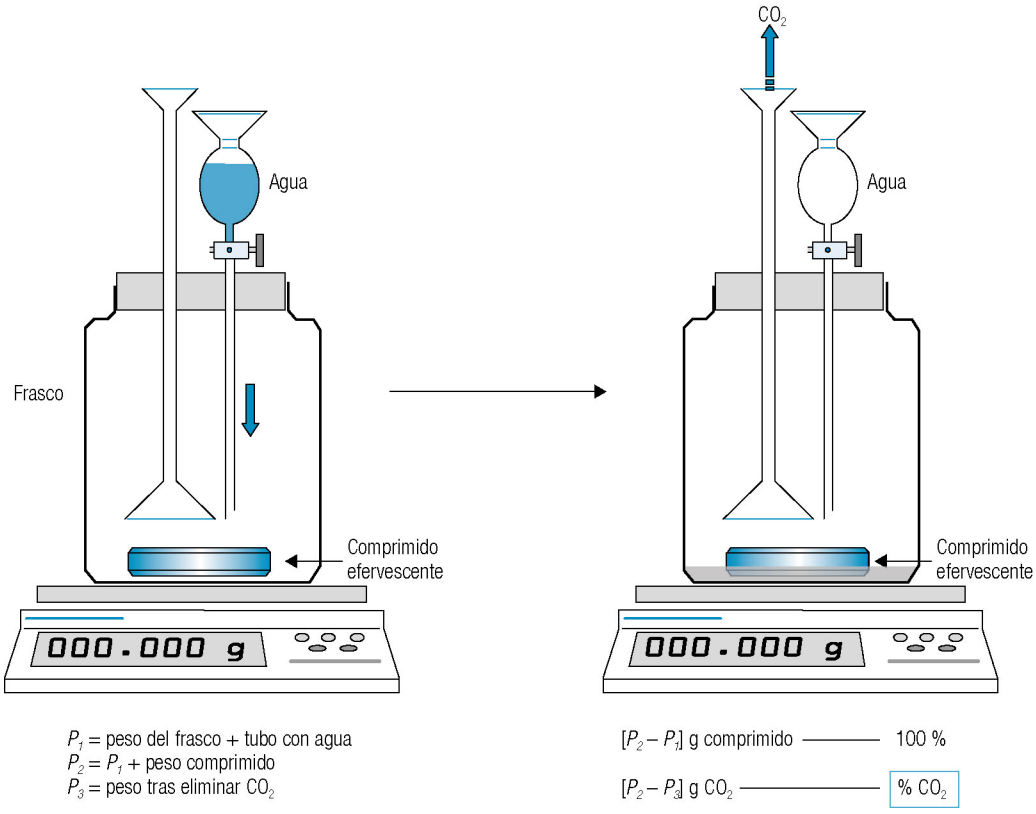


FIGURA 29.2 Ensayo de control de efervescencia.

para que desaparezca la efervescencia alrededor del comprimido o de sus fragmentos y no se observen aglomerados de partículas. El ensayo se realiza por sextuplicado y todas las unidades han de disgregarse en menos de 5 min.

COMPRIMIDOS SOLUBLES O DISPERSABLES

La Real Farmacopea Española los define como comprimidos no recubiertos o con cubierta pelicular destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración. De esta manera, el fármaco se administra ya disuelto o finamente dividido, consiguiendo un rápido efecto sistémico.

Respecto a los ensayos, se indica que este tipo de comprimidos han de cumplir con el ensayo de disgregación convencional para comprimidos y cápsulas (2.9.1) pero utilizando agua a 15-25 °C en lugar de a 37 °C, y que la disgregación ha de lograrse en un tiempo inferior a 3 min. Para los comprimidos dispersables se indica, además, que han de cumplir con el ensayo de finura de la dispersión. Para ello se han de colocar dos comprimidos en 100 mL de agua, y se agita hasta su completa dispersión. Se obtiene una dispersión homogénea que pasa a través de un tamiz cuya abertura nominal es 710 μm.

COMPRIMIDOS USADOS EN LA CAVIDAD BUCAL

Bajo este epígrafe se incluyen diferentes tipos de comprimidos en función de si se busca que el fármaco que incluyen ejerza una acción sistémica o local y si es necesario un efecto inmediato o prolongado en el tiempo. Es interesante considerar que a este nivel los equipos enzimáticos no son muy agresivos, por lo que el fármaco puede permanecer un tiempo prolongado en la cavidad bucal sin sufrir este tipo de degradación.

Comprimidos masticables

Como su nombre indica, son comprimidos de disgregación mecánica en la boca que no necesitan agua para su ingestión. De esta manera el

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

fármaco accede al estómago finamente dividido, facilitando así su disolución a este nivel o a nivel intestinal.

Se recurre a incluir un fármaco en este tipo de comprimidos cuando se busca facilitar la ingestión de la forma farmacéutica, bien por tratarse de comprimidos grandes debido a su dosificación (antiácidos o vitaminas), o bien aquellos destinados a grupos poblacionales con dificultades de deglución, como los niños o ancianos. También se recurre a este tipo de comprimidos cuando se trata de conseguir un efecto local o sistémico rápido, en función de si el fármaco es capaz o no de atravesar la barrera intestinal.

Respecto a las peculiaridades de su formulación, son comprimidos muy similares a los convencionales, salvo que carecen de disgregante. Además, se han de potenciar sus propiedades organolépticas para evitar el rechazo de la medicación por parte del paciente, por lo que es habitual formularlos con diluyentes con propiedades edulcorantes, como los polioles, e incluir aromatizantes y colorantes.

Comprimidos de disolución bucal

Son comprimidos destinados a ceder lentamente un fármaco en la boca para lograr un efecto local a nivel de la cavidad bucal (bucofaríngeos, fármacos para aftas, etc.), estomacal no sistémica (antiácidos) o bien que el fármaco ejerza su efecto a nivel sistémico (analgésicos, tranquilizantes, vitaminas). Suelen tener gran dureza, a diferencia de los masticables, y en ningún caso se usan excipientes con propiedades disgregantes. Estos comprimidos están empezando a desplazar a los efervescentes por no necesitar llevar agua para su administración.

Los excipientes usados en comprimidos bucales deben ser hidrosolubles y de propiedades organolépticas agradables. Destacan:

- Como diluyentes: sacarosa (poder edulcorante 100) o manitol (poder edulcorante 72) no higroscópico, comprime mejor y, además, proporciona frescor al tener calor de disolución negativo.
- Como aglutinantes: goma arábiga, metilcelulosa 400 y polivinilpirrolidona 2%, más moderno.
- Como edulcorantes: aspartamo, sorbitol, sacarina, ciclamato, xilitol u otros polioles.

Comprimidos sublinguales

Constituyen la forma farmacéutica ideal para la administración de fármacos cuando se desea un efecto sistémico inmediato en casos de urgencia, ya que la mucosa sublingual está muy irrigada y, además, la administración por esta vía salva el efecto de primer paso hepático. El clásico ejemplo de administración de fármacos usando este tipo de comprimidos es la nitroglicerina (antianginoso), aunque también existen comercializados otros medicamentos con derivados mórficos, como el fentanilo y la buprenorfina.

Los condicionantes galénicos que deben cumplir estos comprimidos son los siguientes:

1. Disolución adecuada: entre 15 y 45 min (salvo comprimidos diseñados para tratamiento de urgencia).
2. Forma lenticular, sin bordes ni aristas, para evitar el efecto sialagogo reflejo.
3. Deben tener un mínimo volumen por el mismo motivo anterior.
4. Deben tener un sabor suave: evitar sabores extremos, que desencadenarían también efecto sialagogo reflejo y disolución del principio activo en la saliva (lo que conlleva su pérdida por deglución).

Los excipientes más usados para su formulación son:

- Como diluyentes: lactosa (de olor y sabor suave) o manitol[2].
- Como aglutinantes: goma arábiga, metilcelulosa y carboximetilcelulosa.
- Como lubrificante: estearato magnésico en porcentajes superiores a los convencionales.

Como se ha comentado en capítulos anteriores, hay que tener en cuenta que el tamaño del granulado obtenido debe ser acorde al tamaño del comprimido.

Para la administración de medicamentos por vía sublingual, salvo en el caso de urgencias, se aconseja realizarla después de las comidas, por ser el momento de mayor irrigación sublingual.

Comprimidos bioadhesivos bucales

La inclusión de fármacos en comprimidos bucoadhesivos permite aumentar el tiempo de

[2]Diluyentes como la sacarosa no se deberían incluir, por provocar efecto sialagogo.

permanencia de la forma farmacéutica en la cavidad bucal, y, por lo tanto, lograr un efecto farmacológico prolongado en el tiempo.

La mucosa bucal es muy similar a la de la piel, es una barrera muy efectiva a la incorporación de sustancias extrañas por su queratinización. Sin embargo, se diferencia de la piel en el grado de hidratación. Si lo que se pretende es obtener un efecto local (antifúngicos, antibióticos, tratamiento de aftas, etc.) el comprimido debe colocarse en el velo del paladar, ya que esta es una zona que presenta un importante efecto barrera. Sin embargo, si lo que se pretende es lograr un efecto sistémico, el comprimido ha de situarse en la parte inferior de la mejilla, en contacto con la mucosa gingival, ya que esta zona, al igual que la sublingual, presenta una menor queratinización. La fracción absorbida es transportada por las venas maxilares (tributarias de las yugulares y estas de la cava) al corazón, distribuyéndose rápidamente y sin sufrir efecto de primer paso hepático ni ciclo enterohepático.

Los excipientes mayoritarios de la formulación deben presentar propiedades bioadhesivas. Así, por ejemplo, se utilizan diferentes tipos de quitosanos, hidroxipropilmetilcelulosa, carbopol 934, etc. Normalmente estos polímeros en contacto con la saliva gelifican permitiendo su adhesividad a la mucosa y controlando la liberación del fármaco, obteniendo una cesión modificada. Para ello necesita permanecer al menos 4 h, siendo la permanencia ideal entre 8 y 12 h.

Al igual que los comprimidos sublinguales, su forma, volumen y formulación han de estar muy controlados para evitar que se incremente la salivación refleja, ya que esto provocaría que el fármaco se deglutiese. A pesar de todas las ventajas comentadas existen pocas formulaciones de este tipo comercializadas, ya que no son muy bien aceptadas por el paciente por su dificultad de aplicación y molestias para hablar o comer.

COMPRIMIDOS DE IMPLANTACIÓN HIPODÉRMICA

Estos comprimidos se implantan en el tejido subcutáneo mediante técnicas quirúrgicas o con dispositivos adecuados con el fin de conseguir una cesión prolongada del fármaco que incluyen[3]. Su uso mayoritario en el momento actual se encuentra focalizado en el campo de la medicina veterinaria para la administración de hormonas, etc.

Los condicionantes tecnológicos que han de cumplir este tipo de comprimidos son los siguientes:

- Tamaño reducido: cilindros o discos de unos 3 mm de diámetro, lo que condiciona que la potencia del fármaco sea elevada y la cantidad de excipiente mínima.
- Esterilidad.
- Apirogeneidad.
- Solubilidad total: la totalidad de la formulación ha de disolverse en los fluidos acuosos de la zona de depósito de forma gradual, para evitar la formación de quistes.
- Tolerancia local.

La técnica de elección para la elaboración de este tipo de comprimidos es la extrusión por fusión, aunque también se utiliza la compresión tradicional a elevadas presiones.

COMPRIMIDOS MÚLTIPLES

Son comprimidos realizados a partir de más de una mezcla pulverulenta o granular para formar un sistema complejo con varias zonas diferenciadas. La aplicación más importante de estos sistemas es la incorporación de principios activos que sean incompatibles y que quieran formularse de forma conjunta, o bien la formulación del mismo fármaco, pero con diferente capacidad de liberación. Así se logra que estas sustancias se encuentren en la misma forma de dosificación, pero no en contacto directo. Estos sistemas se usan sobre todo en preparados polivitamínicos, medicamentos anticatarrales que incorporan varios principios activos (analgésicos, descongestionantes, etc.).

Los comprimidos múltiples se pueden clasificar en dos grandes grupos: *a)* los comprimidos con núcleo, y *b)* los comprimidos multicapa o estratificados.

Comprimidos con núcleo

La técnica consiste básicamente en elaborar un comprimido que actúa como núcleo en una segunda fase de compresión. Para esto se introduciría en otra matriz la mitad de la segunda

[3]Se han ensayado formulaciones capaces de mantener concentraciones eficaces de fármaco durante un año.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

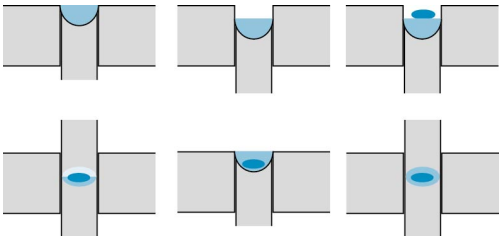


FIGURA 29.3 Fases en la obtención de comprimidos múltiples con núcleo interno.

mezcla pulverulenta y el núcleo, y se realizaría una ligera compactación, y a continuación se añadiría el resto de la segunda mezcla y se procedería a la compresión definitiva (fig. 29.3).

El comprimido obtenido por este proceso en su fractura sería similar a un comprimido recubierto, es decir, se apreciaría un núcleo incluido en una cubierta de espesor adecuado. Por este motivo, en algunos tratados de Farmacia Galénica este tipo de comprimidos se estudian como un proceso especial de recubrimiento.

Los equipos empleados en la elaboración de este tipo de comprimidos son muy específicos, y la puesta a punto de la formulación muy compleja, ya que el espesor de la cubierta formada por la segunda mezcla pulverulenta ha de ser homogénea, etc.

Comprimidos estratificados

Son comprimidos que se elaboran también en máquinas de comprimir especiales y cuya formulación y puesta a punto es muy compleja. Cada mezcla es dosificada a partir de una línea diferente en la matriz de compresión y comprimida suavemente. Una vez se han dispuesto todas las capas, seguidas de su correspondiente compactación, se produce la compresión definitiva. A diferencia de la anterior, mediante esta técnica es posible fabricar comprimidos de más de dos mezclas pulverulentas diferentes. Cuando se dosifican varios principios activos incompatibles en distintas capas es frecuente incorporar entre ellas una capa inerte (fig. 29.4).

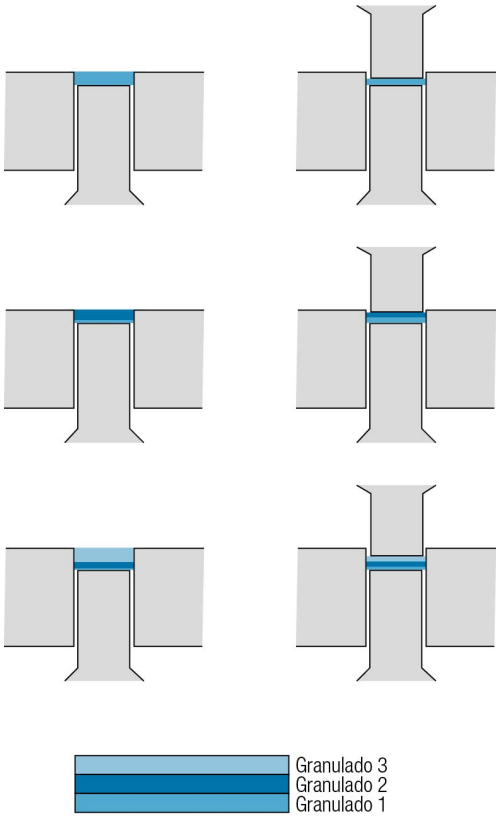


FIGURA 29.4 Ejemplo de comprimido multicapa. Comprimido elaborado a partir de un granulado 1 que contiene un fármaco A, un granulado 2 inerte y un granulado 3 con un fármaco B.

COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN CONTROLADA

Están diseñados para liberar el principio activo que contienen de forma tal que se obtengan concentraciones plasmáticas adecuadas, mediante una velocidad de cesión controlada.

Los objetivos fundamentales que se persiguen son:

- Controlar el lugar de liberación de un fármaco:
  - Porque sea sensible a ser destruido en otros lugares (pH, etc.).
  - Porque provoque lesiones o sea tóxico en determinadas zonas (úlcera gástrica).
  - Para una acción local en un punto determinado (vectorización).
- Controlar la velocidad de liberación del fármaco: así, con una forma farmacéutica convencional, la cesión del principio activo, en general, comienza cuando se disgrega el comprimido. Si el fármaco tiene corta semivida, deben administrarse dosis repetidas con intervalos de tiempo cortos, lo que puede conducir a un mal cumplimiento de la pauta posológica.

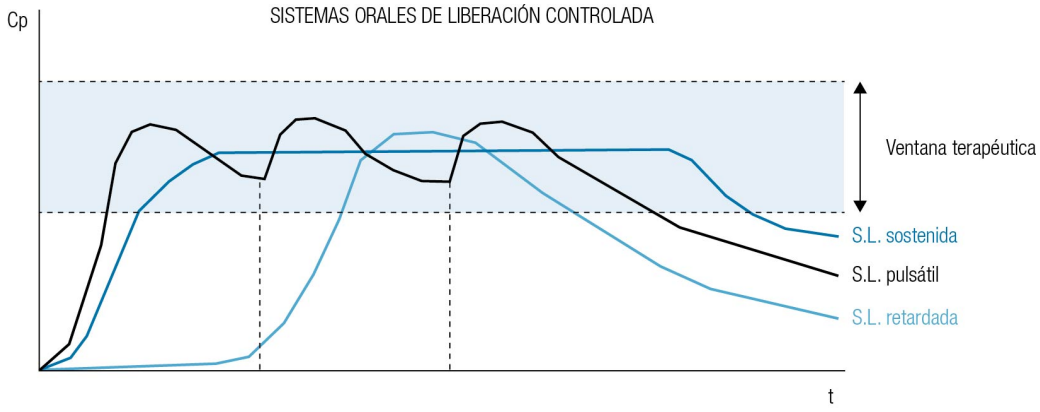


FIGURA 29.5 Perfiles de concentración plasmática en función del tiempo para mantener niveles terapéuticos con un sistema de liberación convencional (tres dosis), de liberación retardada, sostenida o retardada.

Lo ideal sería mantener niveles terapéuticos con una sola dosis.

Estos sistemas se pueden agrupar en tres categorías: *a)* sistemas de liberación retardada; *b)* sistemas de liberación prolongada, y *c)* sistemas de liberación pulsátil. En todos ellos tienen especial relevancia, dentro de los ensayos y control, los estudios de velocidad de disolución en diferentes medios (jugo gástrico, jugo intestinal, etc.) y a diferentes tiempos, según las características de la forma diseñada (fig. 29.5).

Sistemas de liberación retardada

Los sistemas de cesión retardada aumentan el tiempo de latencia, es decir, el principio activo tarda más en liberarse, pero un vez que esta comienza lo hace según una cinética normal. Esto suele usarse para formulaciones entéricas con cubiertas gastrorresistentes que se tratarán en otro capítulo.

Sistemas de liberación prolongada

Los sistemas de liberación prolongada son aquellos en los que el fármaco se va liberando de forma paulatina a lo largo del tiempo, lo que permite obtener concentraciones plasmáticas sostenidas durante períodos de tiempo más o menos prolongados.

Son múltiples los procedimientos tecnológicos que permiten obtener comprimidos de liberación prologada. A continuación se describen los de mayor interés:

- Sistemas matriciales.
- Sistemas osmóticos.
- Con recubrimiento, que se tratarán en otro capítulo.
- Complejos poco solubles.

En los sistemas matriciales el principio activo está disperso en un sistema polimérico que resiste la disgregación y controla la cesión de este. Esta dispersión puede ser a nivel molecular (el principio activo disuelto con el polímero) o en forma de partículas. La cesión del principio activo se produce por difusión o por erosión (la matriz pierde partículas a medida que se va erosionando).

Según el polímero que forma la matriz, tenemos:

1. *Matrices hidrofílicas:* formadas por polímeros hidrofílicos, como derivados celulósicos no digeribles, tipo carboximetilcelulosa. El fármaco se libera por difusión.
2. *Matrices hidrofóbicas o lipídicas:* los polímeros son derivados de ceras y mono, di o triglicéridos de ácidos grasos. El principio activo se libera por erosión.
3. *Matrices inertes:* formadas por sustancias insolubles, como sulfato cálcico o acetato de polivinilo.

Existen otros sistemas de liberación prolongada, como pueden ser los sistemas flotantes, laminares y bioadhesivos.

Los sistemas osmóticos, por su parte, se pueden dividir en dos grupos:

1. *Sistema osmótico simple:* se incorpora en el comprimido un agente osmótico con el prin-

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

cipio activo. Tras esto, el comprimido se recubre de una membrana semipermeable que sólo permite el paso de agua y a la que se le practica con láser un orificio de un diámetro determinado. Al entrar el agua en el comprimido, disuelve la sustancia osmótica y el principio activo y se crea una presión osmótica interior que hace que salga la solución poco a poco a través del orificio. Los denominados sistemas OROS (Oral Release Osmotic System) suelen llevar dos números, uno indica la velocidad de cesión y el otro la dosis.

2. *Sistema osmótico con cámara:* en estos sistemas el comprimido presenta dos zonas claramente diferenciadas y separadas por una membrana impermeable. En una zona se sitúa el fármaco y en otra se sitúa el agente osmótico. El comprimido se recubre con una membrana semipermeable que sólo permite el paso del agua, al igual que en la modalidad anterior. En la cámara donde se sitúa el fármaco se practica un orificio en la membrana con láser. Al entrar agua en el comprimido a través de la membrana semipermeable, el agente osmótico hincha y crea una presión adicional sobre la cámara en la que se sitúa el fármaco, obligándolo a salir a la disolución de este (fig. 29.6).

En el caso de los complejos solubles, el fármaco va unido a resinas de intercambio iónico. Cuando la formulación se pone en contacto con los distintos iones a distintos pH, se van intercambiando iones por moléculas de principio activo. Lo más habitual es formular gránulos mezcla de resina y principio activo recubiertos por polietilenglicol.

Sistemas de liberación pulsátil

Estos sistemas permiten liberar dosis repetidas de fármaco de diversas formas:

- *A intervalos de tiempo definidos:* cuando la liberación es controlada por el sistema de liberación.
- *Por cambios fisiológicos:* como puede ser el cambio de pH a lo largo del tracto gastrointestinal, la presencia de determinas enzimas, etc.
- *Por estímulos externos:* como puede ser la aplicación de ultrasonidos, ondas magnéticas, irradiación, etc.

Estos sistemas suponen una alternativa tecnológica interesante en aquellos casos en los que los sistemas de liberación sostenida no proporcionan una liberación adecuada. Este sería el caso de tratamientos crónicos en los que la exposición

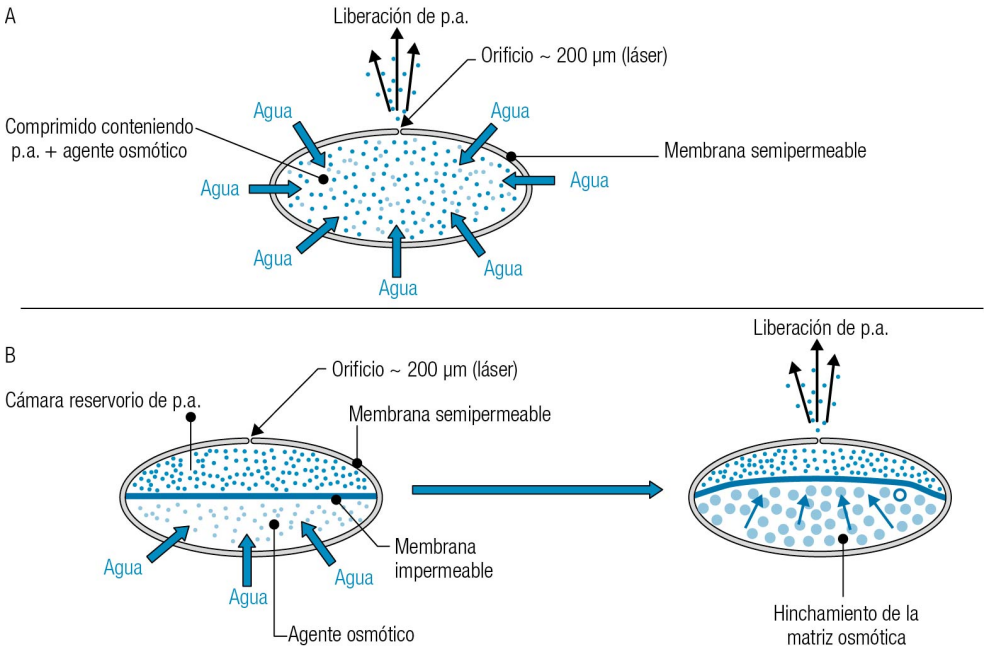


FIGURA 29.6 A y B Esquema de un sistema osmótico convencional tipo OROS (A) y un sistema osmótico con cámara tipo Push-Pull (B).

continua a un fármaco puede provocar efectos secundarios graves, como, por ejemplo, las sulfonilureas, o cuando el organismo produce tolerancia. Se ha demostrado que el uso de sistemas pulsátiles multiparticulares en el tratamiento con antibióticos es mucho más eficaz que las pautas posológicas convencionales (Sistema Pulsis®-Victory Pharma). En ocasiones también se puede recurrir a estos sistemas para adaptar la administración del principio activo a los ritmos circadianos del paciente. Esto es de especial interés en patologías como el asma, la artritis o la úlcera péptica, en las que aparecen brotes o ataques exacerbados en períodos concretos del día o de la noche.

Los sistemas pulsátiles de liberación de fármacos pueden emplear las mismas estrategias que se han comentado anteriormente para los sistemas de liberación prolongada, pero en sistemas multiparticulares. Estos sistemas presentan las siguientes ventajas respecto a una formulación oral clásica:

- Tiempo de residencia gástrico corto, reproducible y predecible.
- Menor variabilidad inter e intraindividual.
- Mayor biodisponibilidad.
- Menor número de efectos adversos y mayor tolerabilidad.
- Mínimo riesgo de sobredosificación.
- Flexibilidad de diseño.
- Mayor aceptación por parte del paciente y, por lo tanto, mejor cumplimiento de la pauta posológica.
- Incremento de los tiempos de protección de patente.

Sin embargo, estos sistemas no permiten incorporar grandes cantidades de fármaco, requieren de mayor número de excipientes, el proceso de fabricación industrial es más caro (tiempo, maquinaria, personal cualificado, etc.), está sujeto a numerosas variables y es altamente especializado.

Lo más sencillo sería incluir gránulos, *pellets* o *minitablets* con diferentes capacidades de liberación en cápsulas gelatinosas rígidas (tecnología Diffucaps®). Otra posibilidad sería un núcleo recubierto por múltiples capas de grosor variable y capacidades de liberación propias (sistema SODAS® [Spheroidal Oral Drug Absorption System] comercializado por Elan Drug Technologies). Desde finales de la década de 1990 se están desarrollando con este fin microchips que permiten liberar de forma secuencial múltiples dosis de fármaco.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 30

Cápsulas gelatinosas flexibles

María del Mar Valero Griñán y M. Carmen Lozano Estevan

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LAS CÁPSULAS

Se definen las cápsulas como formas farmacéuticas sólidas destinadas a la administración por vía oral, cuya cubierta puede ser dura o blanda y poseer forma y capacidad variables.

Las cápsulas pueden ser de gelatina o de otras sustancias de similares características, diseñadas para albergar en su interior una determinada capacidad, incluyendo tanto el principio activo como los excipientes.

Las cápsulas, según la Real Farmacopea Española, pueden ser clasificadas como:

- Cápsulas duras: constan de dos cubiertas cilíndricas cerradas por un extremo, que encajan entre sí.
- Cápsulas blandas: su cubierta es de mayor grosor que la de las cápsulas duras, estando constituida por una sola pieza y pudiendo ser de diversas formas y tamaños.
- Cápsulas gastrorresistentes: cápsulas de liberación retardada, diseñadas para resistir a los jugos gástricos y liberar su contenido a nivel intestinal. O bien su cubierta es gastrorresistente o se trata de cápsulas duras o blandas recubiertas de material gastrorresistente.
- Cápsulas de liberación modificada: estas cápsulas poseen la propiedad de modificar la velocidad de absorción, el lugar o el momento de liberación de su contenido, ya sea por haber sufrido un proceso destinado a conferir dichas propiedades o por contener excipientes especiales.
- Sellos: consisten en una cubierta dura prefabricada de pan ácimo que contiene una dosis única de principio activo. Necesitan ser hidratados antes de su administración, por lo que se deben sumergir en agua unos cuantos segundos antes de ingerirse.

También pueden ser clasificadas según su composición en:

- *Amiláceas:* sellos, discos, *cachets*.
- *Gelatinosas:* duras o gelotubos y blandas o flexibles.

ESTUDIO GENERAL DE COMPONENTES: GELATINA Y EXCIPIENTES ALTERNATIVOS

Gelatina

La gelatina es una mezcla de proteínas extraída del colágeno animal (derivado de las pieles animales, tendones, cartílagos y/o huesos) bien por hidrólisis parcial ácida o por hidrólisis parcial alcalina. De estos procesos se obtienen dos tipos de gelatina, llamados tipo A y tipo B. El tipo A se obtiene por un tratamiento ácido sobre la piel porcina, mientras que el tipo B se obtiene usando un tratamiento alcalino sobre huesos desmineralizados, tras lo cual se extrae la gelatina mediante una serie de lavados en agua caliente. Las soluciones de gelatina son enfriadas para formar un gel, de mayor o menor consistencia. La consistencia es una medida de la rigidez de la gelatina y debe ser alta para las cápsulas duras, mientras que para las blandas o flexibles interesa que presente valores más bajos.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Los puntos isoeléctricos del tipo A y del tipo B son distintos (entre 6,0 y 9,5 y entre 4,7 y 5,6, respectivamente), resultando solubilidades diferentes en función del pH.

El uso de gelatina como material para cápsulas es debido principalmente a sus excelentes propiedades fisicoquímicas, biológicas y mecánicas. Es un material no tóxico, usado como componente alimentario, soluble en fluidos biológicos a temperatura ambiente, con buenas propiedades reológicas a altas temperaturas y que realiza una transición de sólido a gel a relativamente bajas temperaturas. No obstante, si la gelatina proviene de fuentes bovinas es importante contar con las suficientes garantías sanitarias para evitar la posible transmisión de encefalopatía espongiforme bovina.

Excipientes alternativos a la gelatina

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA

La hidroxipropilmetilcelulosa o HPMC es un polímero derivado de fibras de celulosa insoluble en agua, muy utilizado como excipiente. Es capaz de encapsular sólidos, semisólidos o líquidos, y está indicado para recubrimientos de liberación modificada, presentando buena adhesión a películas acuosas.

PULULANO

El pululano es un polisacárido hidrosoluble usado ampliamente en alimentación. Se elabora a partir del maíz mediante procesos de fermentación.

Apenas es digerido en el tracto gastrointestinal superior, mientras que hay disgregación total de la cápsula en intestino grueso. Las características de solubilidad, apariencia y compatibilidad con excipientes son muy similares a la gelatina, siendo este, además, un excipiente de origen no animal, por lo que puede cubrir necesidades dietéticas o culturales de ciertos grupos de pacientes.

OTROS COMPONENTES

Plastificantes

La función de los plastificantes en la pared de la cápsula es reducir la rigidez de la gelatina y aportarle flexibilidad. Por lo tanto, la diferencia entre las cápsulas de gelatina duras y las blandas es que estas últimas contienen una cantidad apreciable de plastificantes.

El glicerol fue el primer verdadero plastificante usado en cápsulas, y es todavía ampliamente utilizado. Otros materiales que son usados como plastificantes en la fabricación de cápsulas de gelatina blanda son: polialcoholes, gomas naturales y azúcares (sorbitol, propilenglicol, sacarosa y goma acacia), aunque suelen ser añadidos junto al glicerol. Algunas sustancias son capaces de aumentar el efecto del plastificante principal si son añadidas en proporción del 2 al 6%, como pueden ser la glicina, el manitol, la acetamida, la formamida y la lactamida.

Conservantes

Los conservantes tienen como función evitar la proliferación bacteriana y fúngica en el proceso de elaboración de la gelatina, por esto son normalmente añadidos durante la preparación de la solución de gelatina.

La mayoría de los conservantes poseen acción bacteriostática, como el dióxido de azufre o ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos), aunque algunos tienen poder bactericida. El uso de conservantes está limitado tanto por la legislación farmacéutica como por los posibles efectos sobre la propia cápsula. Sin embargo, se puede disminuir el uso de conservantes si se reduce la posibilidad de contaminación durante el proceso de fabricación, lo cual se logra al someter las soluciones de gelatina a temperatura mayor de 50 °C, a la cual el crecimiento bacteriológico disminuye significativamente e incluso llega a ser suprimido.

Opacificantes

Los opacificantes tienen como función evitar el paso de la luz a través de la cápsula, garantizando así la estabilidad de sustancias fotosensibles. Un ejemplo de opacificante es el dióxido de titanio.

El color de la cápsula determina tanto la cantidad como la longitud de onda de la luz que atraviesa la cubierta de esta. Por lo tanto, la estabilidad de las sustancias fotosensibles en su interior se puede mejorar usando cápsulas con un color apropiado, proporcionando el máximo poder de apantallamiento a las longitudes de onda que se deseen. Un listado de los opacificantes más utilizados se muestra en la tabla 30.1.

Colorantes

El uso de colorantes en productos farmacéuticos tiene principalmente una función estética, tanto en la facilidad de identificación como en el efecto psicológico y en la aceptación por parte del paciente.

TABLA 30.1 Opacificantes

Color	Denominación Comisión Europea	Nombre del colorante
Diversos	E-170	Carbonato cálcico
	E-171	Dióxido de titanio
	E-172	Óxidos y dióxidos de hierro
	E-173	
	E-174	Aluminio
	E-175	Plata
		Oro

Deben ser no tóxicos, aceptados mundialmente, tener gran poder de tintura y ser estables en las condiciones de fabricación y almacenamiento de las cápsulas. Los agentes colorantes pueden ser usados para mejorar la estabilidad del producto si son aplicados como opacificantes. Un listado de los colorantes más utilizados se muestra en la tabla 30.2.

TABLA 30.2 Colorantes

Color	Denominación Comisión Europea	Nombre del colorante
Amarillo	E-100	Curcumina
	E-101	Lactoflavina/ riboflavina (B2)
	E-102	Tartracina
	E-104	Amarillo de quinoleína
Naranja	E-110	Amarillo anaranjado S
Rojo	E-120	Cochinilla (ácido carmínico)
	E-122	Azorrubina
	E-123	Amaranto
	E-124	Rojo cochinilla A (rojo Ponceau)
	E-127	Eritrosina
Azul	E-131	Azul patentado V
	E-132	Indigotina
Verde	E-140	Clorofilas
	E-141	Clorofilas y clorofilinas-cobre
	E-142	Verde ácido brillante BS
Diversos	E-160	Carotenoides
	E-161	Xantofilas
	E-162	Rojo de remolacha
	E-163	Antocianos

Humectantes

Los humectantes son añadidos a la gelatina para facilitar la humectación y disgregación de la cápsula una vez administrada en el estómago.

Uno de los más utilizados es el laurilsulfato sódico, que es usado como agente tensoactivo y que permite reducir eficazmente la tensión superficial de la solución de gelatina. De esta manera se favorece una formación uniforme de película sobre los moldes.

Materiales gastrorresistentes

La mayoría de las cápsulas están diseñadas para liberar sus contenidos tan pronto como se disuelven en los jugos gástricos. No obstante, algunos ingredientes activos necesitan ser liberados de una manera distinta y las cápsulas son recubiertas con varios polímeros o la cubierta de la cápsula es tratada para modificar sus propiedades de solubilidad.

Una cápsula entérica es aquella que resiste la acción de los jugos gástricos, pero se disuelve bajo las condiciones menos ácidas del duodeno y los intestinos. Hay varias razones para usar este tipo de recubrimientos: los principios activos pueden ser inestables al pH de los jugos gástricos o pueden irritar la mucosa gástrica, pueden interferir con el metabolismo gástrico, o el sitio de su absorción o acción puede ser el duodeno o los intestinos.

Hay tres maneras en las que las cápsulas normales pueden ser utilizadas para hacer productos entéricos: *a)* la formulación de la cubierta puede ser modificada para cambiar sus características de solubilidad; *b)* la cubierta puede ser recubierta con una capa que tenga las correctas características de solubilidad, o *c)* la cápsula puede ser rellenada con un producto que esté formulado para proporcionar una liberación entérica (p. ej., *pellets* recubiertos con película gastrorresistente).

CÁPSULAS FLEXIBLES: CARACTERÍSTICAS GENERALES Y CLASIFICACIÓN

Las cápsulas flexibles, también llamadas «cápsulas gelatinosas blandas o elásticas», poseen cubiertas de mayor grosor que las cápsulas de gelatina duras. Estas cubiertas pueden ser de diversas formas y constan de una sola pieza, que normalmente están rellenas de líquidos (que pueden

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

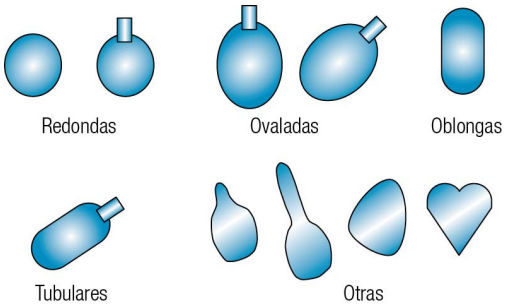


FIGURA 30.1 Clasificación de cápsulas de gelatina blanda.

encapsularse directamente) o sólidos disueltos o dispersos en un excipiente adecuado, formando una suspensión pastosa.

Este tipo de cápsulas mejora la velocidad de absorción (los principios activos poco solubles se administran ya disueltos), aumenta la biodisponibilidad, disminuye la variabilidad plasmática en principios activos de baja disponibilidad, aporta seguridad al manejo de principios activos de elevada toxicidad (como los citotóxicos), permite la administración de principios activos oleosos de punto de fusión bajo y de principios activos a dosis muy bajas (elevado rigor posológico), proporciona una elevada estabilidad (protege de la humedad a los principios activos oleosos) y también otorga una presentación atractiva (que procura una mayor aceptación por parte del paciente y mejor cumplimiento terapéutico).

Las cápsulas de gelatina blanda pueden ser clasificadas según su forma en redondas, ovaladas, oblongas, tubulares y otras, tal como se muestra en la figura 30.1.

FABRICACIÓN MANUAL DE CÁPSULAS FLEXIBLES

La fabricación manual de cápsulas de gelatina flexibles es compleja y de bajo rendimiento, por esto es poco utilizada.

Para fabricar manualmente cápsulas de gelatina flexibles se utiliza el método de inmersión de Mothes, ideado en 1833 y patentado un año más tarde, el cual implica la fabricación completa de la cápsula en sí misma. Actualmente es posible adquirir las cápsulas prefabricadas.

A continuación se detallan las fases de fabricación manual:

- Elaboración de la masa gelatinosa.
- Elaboración de la cápsula flexible.
- Llenado de la cápsula.
- Sellado y acabado de la cápsula.

Elaboración de la masa gelatinosa

La masa gelatinosa está formada por una mezcla de gelatina, agua y plastificantes, estos últimos confieren la elasticidad a esta.

Antes de la elaboración las láminas de gelatina deben ser lavadas con alcohol, secadas y dejadas macerar durante 12 h en agua. A continuación, se escurren y se ponen al baño maría en disolución de agua y plastificante. Cuando la gelatina está disuelta, se abre el baño y se deja concentrar hasta alcanzar la consistencia buscada. Se añaden los coadyuvantes (opacificantes, colorantes, etc.) y conservantes (para evitar la proliferación de microorganismos), evitando la incorporación de aire y la formación de espuma.

Aún caliente, se filtra por un tamiz y ya se puede utilizar para elaborar cápsulas. Si se desea almacenar, basta con dejarla enfriar hasta su

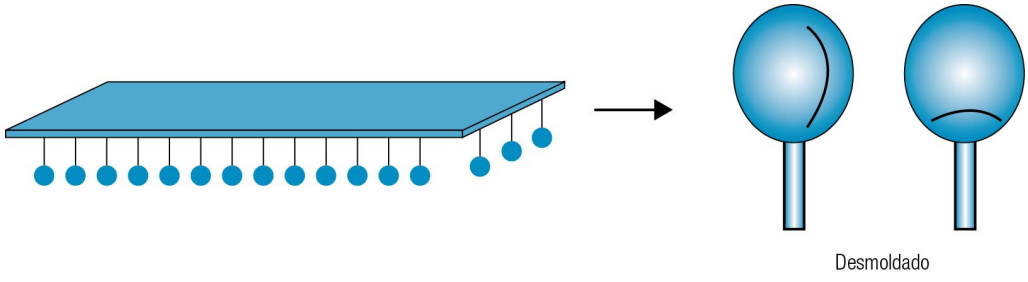


FIGURA 30.2 Varillas para la fabricación manual de cápsulas flexibles.

solidificación, y para su uso posterior sólo será necesario calentar de nuevo.

Elaboración de la cápsula flexible

Para esto son imprescindibles unas varillas o punzones que tienen en uno de sus extremos una cabeza en forma esférica o en la forma que deba tener la cápsula a elaborar (fig. 30.2). Estas pueden ser varillas individuales o bien múltiples varillas adheridas a una base común, incrementándose el rendimiento de esta manera.

La elaboración de las cápsulas consiste en introducir las varillas (que pueden estar lubricadas con vaselina líquida para facilitar el desmolde) en la masa de glicerogelatina (45-60 °C) repetidas veces hasta lograr el grosor deseado, tras esto se dejan secar y se desmoldan. Las cápsulas obtenidas se depositan en un soporte troquelado, quedando dispuestas para ser llenadas.

Llenado de la cápsula

El llenado de la cápsula previamente obtenida es un proceso delicado y preciso. Se introduce la sustancia medicamentosa en su interior mediante cuentagotas, jeringa, pipeta o aquel utillaje que nos permita una mayor exactitud de dosificación. Dicho llenado debe preservar el exterior de la cápsula de cualquier alteración, pues esto podría complicar el sellado de esta.

Sellado y acabado de la cápsula

Este proceso puede ser llevado a cabo de dos modos diferentes: Si existe prolongación de la cápsula, será sellada por aplicación de calor en dicha prolongación, lo que provocará la fusión de la gelatina y el consecuente sellado de la cápsula. En el caso de no existir prolongación se adiciona una o dos gotas de la masa de glicerogelatina y se deja enfriar.

Las cápsulas ya selladas son lavadas con alcohol 96° o éter y secadas a temperatura ambiente, así quedan limpias y brillantes. Pueden ser recubiertas de parafina o silicona para protegerlas de la humedad.

MÉTODOS DE FABRICACIÓN INDUSTRIAL

Método de placas

Es el proceso comercial más antiguo, este proceso semiautomático de lotes ha sido reemplazado por procesos continuos más modernos. El equipamiento para el proceso de placas ya no está disponible.

En general, el proceso consiste en situar sobre una placa con numerosos orificios una hoja de gelatina plastificada, aplicando vacío para absorber la hoja dentro de los orificios. Tras esto se rellenan los orificios con el líquido o pasta que contenga el principio activo y excipientes, se desplaza otra hoja de gelatina sobre los agujeros rellenos y, finalmente, se fija todo bajo una prensa en la que las cápsulas son formadas y cortadas (fig. 30.3).

Método de rodillos o matrices rotatorias

El método de rodillos fue el primer proceso continuo, inventado en 1933 por R. P. Scherer, y es actualmente uno de los más utilizados, logrando un elevado rendimiento y una exactitud de dosificación en el rango de ±1-3%.

En este proceso son necesarios dos rodillos con orificios en su superficie externa. Los orificios del rodillo izquierdo forman la parte izquierda de la cápsula y los orificios del rodillo derecho forman la parte derecha de la cápsula. Los rodillos rotan en sentidos opuestos y de manera que los orificios de ambos coincidan. Dos láminas de gelatina plastificada (preparada en la propia máquina) fluyen continua y simultáneamente hacia el mecanismo de giro, entre ellas se va inye```ctando material de relleno

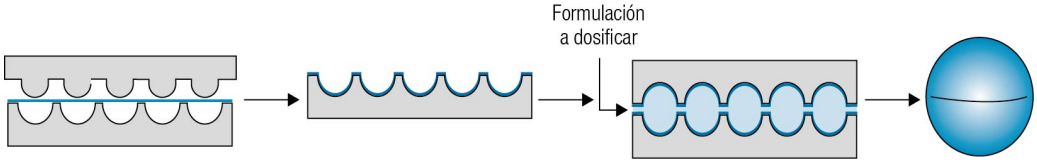


FIGURA 30.3 Método de placas.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

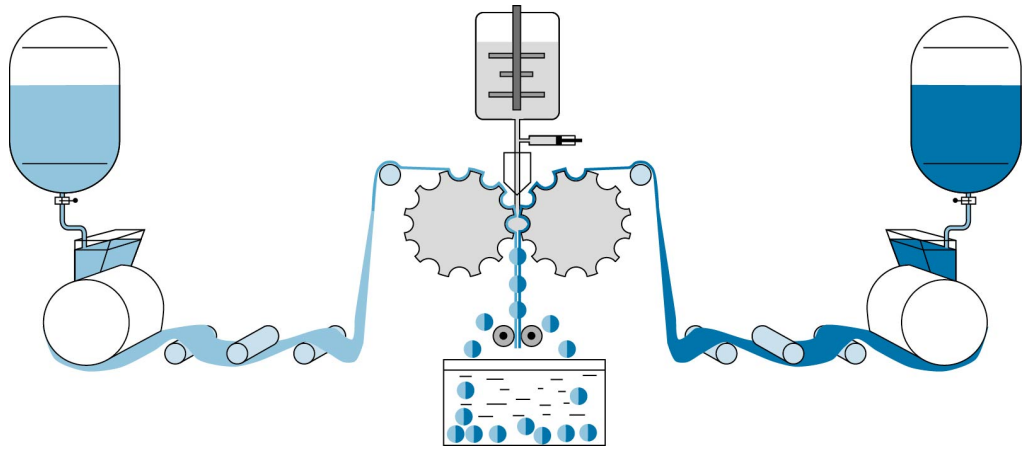


FIGURA 30.4 Método de rodillos.

(líquido o pasta), lo cual fuerza que la gelatina se expanda hacia el interior de los orificios izquierdo y derecho, según convergen. Según los rodillos giran, la convergencia de los orificios sella y corta las cápsulas rellenas que caen por la parte inferior (fig. 30.4).

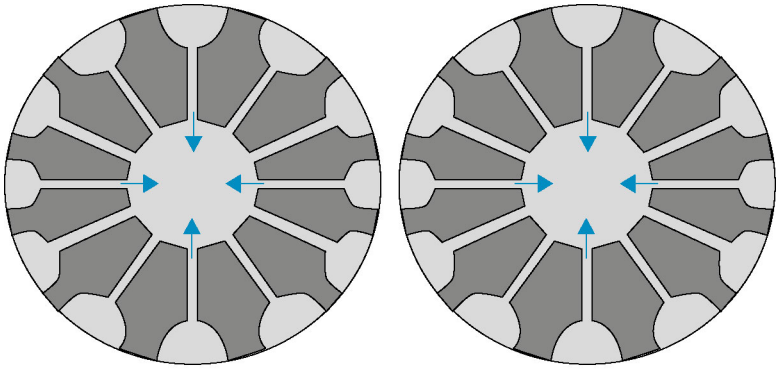
Método de Accogel

Este método fue desarrollado por Laboratorios Lederle en 1949. Es un proceso continuo de fabricación similar al método Scherer, utilizando, además, una bomba de vacío, siendo así capaz de llenar cápsulas flexibles de polvo o gránulos.

Se extiende una lámina plastificada sobre un cilindro perforado y, mediante la aplicación de vacío, se forman bolsas en los agujeros del cilindro. Las dosis medidas son entonces transferidas a las bolsas. La rotación continua de la superficie rellena converge con un rodillo de sellado donde una segunda hoja de gelatina se aplica para formar la segunda mitad de la cápsula (fig. 30.5).

Método de goteo

Este método permite hacer cápsulas de gelatina blanda de una sola pieza y sin comisura de unión. Un dispensador en forma de tubo concéntrico descarga simultáneamente la gelatina



Cilindros troqueladores con canal interior de vacío

FIGURA 30.5 Método de Accogel.

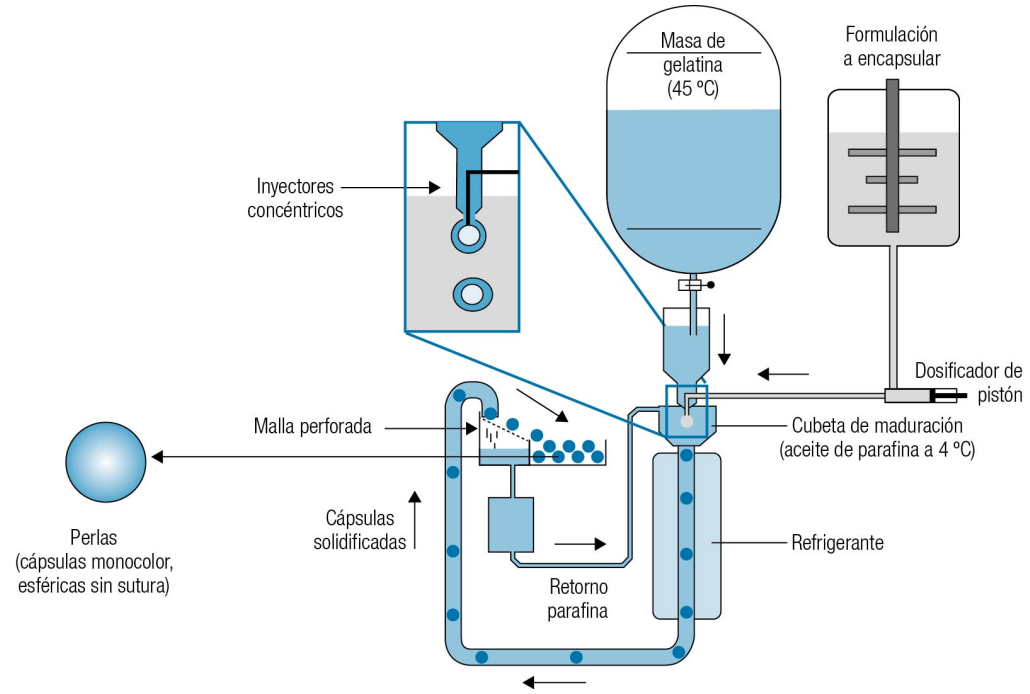


FIGURA 30.6 Método de goteo.

fundida desde el anillo exterior y el contenido líquido desde el tubo interior.

Los líquidos son descargados en aceite frío como gotitas, las cuales constan de un núcleo de medicamento líquido con una envoltura de gelatina fundida. Las gotitas toman una forma esférica bajo las fuerzas de tensión superficial, la gelatina se solidifica al enfriarse. Tras esto las cápsulas terminadas deben ser desengrasadas y enfriadas (fig. 30.6).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 31

Cápsulas gelatinosas rígidas

M. Carmen Lozano Estevan y Cristina Martínez Roldán

INTRODUCCIÓN: DESCRIPCIÓN Y CLASIFICACIÓN

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas de administración generalmente por vía oral. Contienen una cantidad determinada de fármaco y excipientes en un receptáculo o cubierta de gelatina que puede ser flexible o rígida. Las cápsulas rígidas son mayoritarias en el mercado farmacéutico actual siendo su utilización 10 veces superior al de las cápsulas blandas; constan de dos partes independientes, generalmente de forma cilíndrica y suelen contener sólidos pulverizados si bien en algunos casos incluyen *pellets*, granulados, microscápsulas, pastas semisólidas, etc.

Las cápsulas son hoy en día la segunda forma farmacéutica sólida más utilizada detrás de los comprimidos. Entre las ventajas que presentan destacan:

1. Alta biodisponibilidad: en general, se asume que la disponibilidad del fármaco a partir de las cápsulas es superior a la de los comprimidos debido a que la cobertura de gelatina se disuelve y digiere rápidamente, lo que permite la liberación del contenido de fácil solubilización. Sin embargo, se han descrito algunos casos de problemas de biodisponibilidad similares a los obtenidos con comprimidos.
2. Protección del fármaco de todos los agentes externos (luz, aire, polvo) excepto de la humedad. Además, la protección aumenta si se envasa en blíster.
3. Suele ser la forma farmacéutica de elección en la realización de ensayos clínicos ciegos, para comparar los efectos de un fármaco con otro fármaco o con un placebo.
4. Permite al farmacéutico la realización de preparaciones extemporáneas individualizando la composición y dosis requerida por cada paciente.
5. La forma, el color y la impresión en su superficie del nombre del fármaco hacen que sea fácilmente identificable por parte del paciente, fabricante y servicio sanitario, lo que aumenta la seguridad.
6. La cubierta es inodora e insípida lo que permite enmascarar caracteres organolépticos desagradables que caracterizan a algunos fármacos.
7. La elaboración es sencilla y requiere la utilización de pocos excipientes, lo que disminuye el riesgo de incompatibilidades entre ingredientes.
8. Los modernos equipos de encapsulación permiten incorporar diferentes sustancias, incluso incompatibles, sometiéndolas previamente a un proceso de granulación o microencapsulación.
9. Se utilizan como forma farmacéutica de liberación sostenida capaz de ceder el fármaco en un tiempo predeterminado.

Sin embargo, las cápsulas también presentan algunas desventajas respecto a otras formas farmacéuticas, como son:

1. El coste de producción es alto si se compara con el de los comprimidos. Así, el rendimiento de una máquina encapsuladora es

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

5 veces menor que el de las modernas máquinas de comprimir de alta velocidad.

2. Es importante mantener las condiciones de almacenamiento libre de exceso de humedad o sequedad. Normalmente las cápsulas contienen entre un 13 y un 16% de humedad. Sin embargo, si se almacenan en un lugar húmedo pueden absorber agua, deformarse y perder su rigidez. Si por el contrario el ambiente es demasiado seco, se vuelven quebradizas y se rompen al manipularlas.
3. Las cápsulas rígidas, al igual que los comprimidos, pueden quedar adheridas a la pared del esófago al ser deglutidas, lo que provocaría altas concentraciones de fármaco en esta zona que, en algunos casos (doxiciclina, indometacina, etc.) podría causar daños. Algunos estudios sugieren que este riesgo disminuye si el paciente traga la cápsula con al menos 100 mL de agua y lo hace en posición adecuada, de pie y no tumbado y permanece en esta posición 90 s después de la deglución.
4. Algunos fármacos no pueden ser dispensados en cápsulas rígidas, como por ejemplo las sales altamente solubles, que por su rápida liberación pueden causar irritación gástrica, o aquellos que reaccionen con la gelatina, la disuelvan o difundan a través de ella. Este problema se evita si estas sustancias son previamente microencapsuladas.
5. Las cápsulas se deben tragar enteras. No pueden ser fraccionadas, y determinados pacientes con problemas de deglución no pueden utilizarlas. Sin embargo, es relativamente frecuente que en hospitales y otros centros con personal especializado se abran las cápsulas y se mezcle su contenido con comida o bebida, sobre todo en pacientes infantiles o ancianos. Esto debe hacerse siempre bajo la supervisión de un farmacéutico, ya que podría haber alteraciones en la biodisponibilidad del fármaco.
6. La uniformidad de peso sobre todo cuando el material de relleno es un polvo, es difícil de conseguir. Sin embargo, las máquinas actuales de llenado han reducido considerablemente este problema.

FABRICACIÓN DE GELOTUBOS

El proceso utilizado en la actualidad es el mismo descrito por la patente original en 1846. La diferencia radica en que actualmente el proceso está totalmente automatizado y se realiza con grandes máquinas instaladas en edificios con aire acondicionado. Existen fundamentalmente a nivel mundial dos compañías especializadas en la fabricación de cápsulas vacías para la industria farmacéutica y alimentaria que las rellenan con sus propios productos, Shionogi Qualicaps (antes Ely Lilly) y Warner Lambert's Capsugel (antes Parke Davis).

La fabricación industrial de las cápsulas de gelatina dura comprende las siguientes etapas:

1. Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60-70 °C). Eliminación del aire atrapado en la solución, adición de coadyuvantes disueltos o dispersos y ajuste de la viscosidad. La mezcla se vierte a una tolva de almacenamiento calentada donde comienza la formación de la cápsula propiamente dicha.
2. Formación de las cápsulas por inmersión en la solución de gelatina, mantenida a temperatura constante (45-55 °C), con punzones de acero inoxidable. Sobre la superficie de punzones o moldes se forma una película por gelificación. Los moldes tienen forma cónica y se estrechan progresivamente en los extremos, diferenciándose en sus magnitudes para la formación de la tapa o el cuerpo. Las máquinas se dividen en dos niveles, superior e inferior, permitiendo la rotación para asegurar la uniformidad de la película de gelatina. La operación se realiza en unas condiciones muy controladas de temperatura y humedad.
3. Secado de la película en estufas de desecación. Se utiliza aire caliente y humedad controlada. La velocidad de secado debe ser lenta para evitar el agrietamiento de la película de gelatina. La desecación finaliza cuando el contenido en agua es del 15-18%, algo más alto que en la cápsula terminada para favorecer el desmoldado.
4. Extracción: se extraen los cuerpos y tapas secos de los moldes y se cortan a la longitud adecuada, se eliminan los bordes irregulares y se transfieren a un equipo de ensamblamiento donde se realiza el ensamblado de los cuerpos y las tapas ajustando las dos mitades (fig. 31.1).
5. El ciclo completo supone unos 45 min, de los cuales dos terceras partes se utilizan en el proceso de secado.
6. Una vez finalizado el ensamblado, las cápsulas son expulsadas de la máquina y examinadas

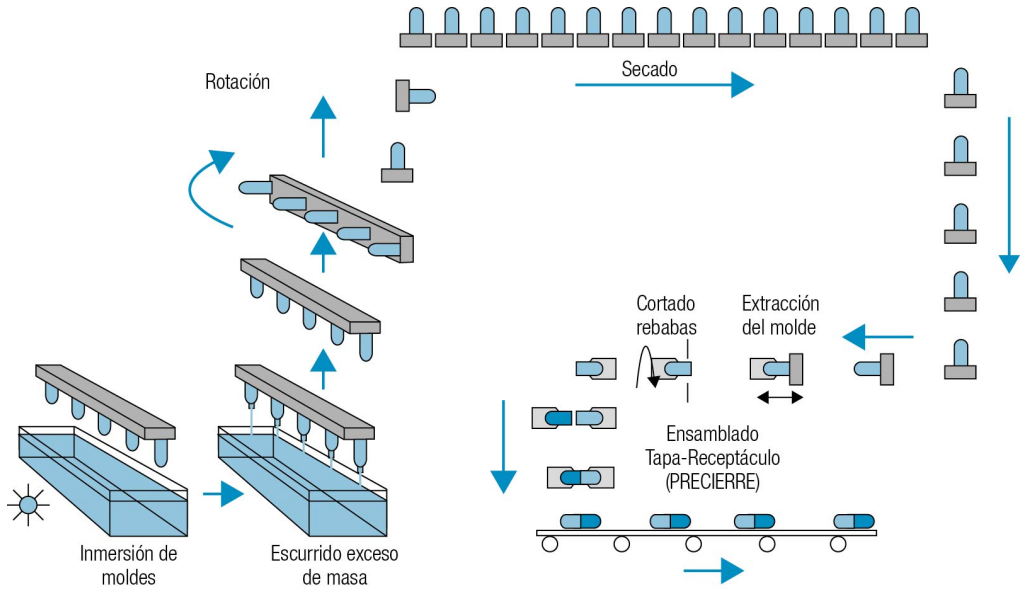


FIGURA 31.1 Etapas de la fabricación industrial de las cápsulas de gelatina dura.

visualmente para eliminar cualquier cápsula defectuosa. Los defectos posibles van desde aquellos que pueden causar problemas en el proceso de llenado (cortes defectuosos, cápsulas dentadas o con agujeros, etc.) hasta simples defectos cosméticos que afectan sólo a la apariencia de la cápsula (pequeñas burbujas, manchas en la superficie, etc.).

7. Impresión: generalmente las cápsulas se imprimen con el nombre del producto, el logotipo o nombre de la compañía o cualquier otra forma de identificar el contenido. Este paso se realiza previamente al llenado de las cápsulas, por ser más rápido con las cápsulas vacías que cuando están llenas y para evitar cualquier alteración que pudieran sufrir los ingredientes activos durante la impresión. El proceso de impresión se realiza en máquinas capaces de imprimir más de 750.000 cápsulas por hora.
8. Forma y tamaño: las cápsulas de gelatina dura están constituidas por dos partes cilíndricas, llamadas cuerpo o caja, la más larga y en la que se aloja el fármaco, y tapa, tapadera o cabeza, la que funciona como cierre de la cápsula (fig. 31.2). Se utilizan 8 tamaños distintos de cápsula, numerados del 000 (el mayor) al 5 (el más pequeño). Normalmente, para uso farmacéutico no

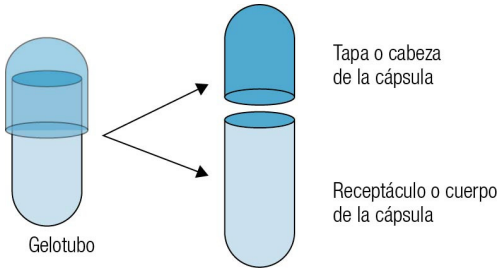
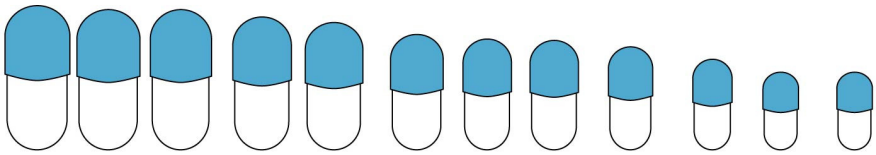


FIGURA 31.2 Partes de las que se compone una cápsula de gelatina dura.

suelen utilizarse tamaños de cápsulas mayores de 0, por la dificultad que supone su deglución ni el número 5, ya que su pequeño volumen dificulta el proceso automático de llenado (fig. 31.3). Existen otros tres tamaños mayores de cápsulas de uso veterinario numeradas como 10, 11 y 12, con una capacidad de 30, 15 y 7,5 g, respectivamente. En cuanto a la forma, la más estandarizada es la cilíndrica, simétricamente redondeada en los extremos, aunque algunas compañías elaboran cápsulas con formas distintivas, como, por ejemplo,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.



Tamaño	000	00el	00	0el	0	1el	1	2el	2	3	4	5
Volumen (mL)	1,37	1,02	0,91	0,78	0,68	0,54	0,50	0,41	0,37	0,30	0,21	0,13

FIGURA 31.3 Tamaño de la cápsula en función del volumen.

rematar en punta una o las dos partes de la cápsula.

Las cápsulas se diseñan para que el cerrado se produzca por simple ajuste de la tapa sobre el cuerpo, existiendo cierto riesgo de apertura. Para que no se separen fácilmente el cuerpo y la tapa de las cápsulas, se han ideado diversos sistemas de cierre, como el sellado con una gota de gelatina o colocación de un precinto en la zona de contacto entre cuerpo y tapa.

Las cápsulas modernas poseen ranuras 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 suficientemente fuerte como para no separarse durante la manipulación mecánica. Cada fabricante de cápsulas vacías tiene un tipo de ranuras específico: sistemas de autobloqueo, como Snap-Fix®, Coni-Snap® o Star-Lock®, que consisten en la formación de hendiduras y protuberancias complementarias en el cuerpo y en la tapa de la cápsula.

Controles y especificaciones de gelotubos

Todas las etapas del proceso de fabricación de los gelotubos deben ajustarse a las «Normas de correcta fabricación». Se realizan una serie de controles sobre las materias primas, el personal, los procesos y equipos, así como las cápsulas terminadas, y se establecen los niveles de calidad.

Los ensayos que se realizan sobre las cápsulas vacías son:

1. Contenido en humedad: el contenido en agua final debe estar entre el 12,5 y el 15%. Estos valores son muy importantes para asegurar las propiedades físicas de la cubierta, teniendo en cuenta que una humedad inferior al 12% hace que la cápsula se quiebre fácilmente, y por encima del 18% se reblandece. Por lo tanto, es importante evitar temperaturas extremas y mantener una humedad ambiental entre el 40 y el 60% durante el manejo y almacenamiento de las cápsulas.
2. Dimensiones: de acuerdo con su forma y tamaño, las cápsulas deben presentar longitudes y diámetros determinados, estandarizados para ajustarse a cualquier máquina de llenado.
3. Solubilidad: el gelotubo ha de permanecer inalterado durante 15 min en agua a 25 °C y debe disolverse en ese mismo tiempo en ácido clorhídrico al 0,5 % (p/V) a 36-38 °C.
4. Resistencia a la fractura: se aplica presión en el centro de la cápsula contra una superficie lisa y dura, y esta no debe romperse.
5. Olor: la cápsula no debe presentar olores extraños tras su almacenamiento en un frasco cerrado herméticamente durante 24 h a 30-40 °C.
6. Defectos en la cubierta: no se admiten defectos en la forma, la superficie, el espesor de la pared, el color, la impresión, etc.

FORMULACIÓN DE CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Materiales de relleno

Las cápsulas de gelatina dura suelen contener productos en polvo que contienen uno o varios principios activos. Sin embargo, pueden utilizarse otros materiales de relleno, como gránulos o comprimidos, microcápsulas, *pellets* o pastas (fig. 31.4). La única exigencia es que no reaccionen con la gelatina (formaldehído) o dañen la integridad de la cubierta capsular (sustancias que contienen

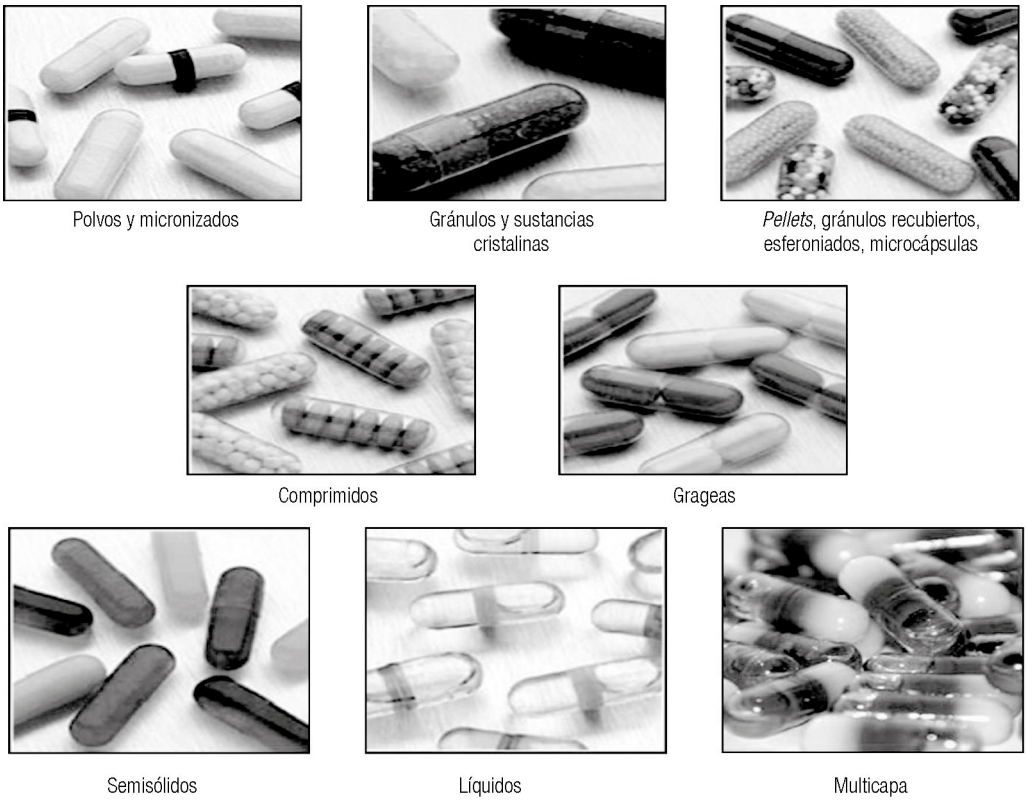


FIGURA 31.4 Cápsulas rellenas de diferentes materiales.

agua libre que puede ser absorbida por la gelatina, se reblandece y altera).

POLVOS

Son el material de relleno más habitual de las cápsulas duras y están constituidos por una mezcla de principios activos y sustancias auxiliares como:

- Diluyentes.
- Deslizantes.
- Lubricantes.
- Agentes adsorbentes.
- Humectantes.
- En ocasiones se pueden adicionar antioxidantes y correctores organolépticos.

En la formulación en polvo influyen tres factores principales:

1. *Buen flujo del polvo:* el lecho de polvo, a partir del que se mide la dosis, debe ser homogéneo, y debe empaquetarse de forma reproducible para que el contenido de las cápsulas sea uniforme. Para asegurar el buen flujo se emplean diluyentes y deslizantes.
2. *Ausencia de adhesión:* para ello se emplean lubricantes.
3. *Cohesión:* con diluyentes formadores de conglomerados.

GRANULADOS, *PELLETS* Y MICROCÁPSULAS

Son agregados de partículas más pequeñas con una forma más o menos esférica. Se recurre a ellos como material de relleno de cápsulas cuando se busca un perfil de liberación de fármaco modificado. Presentan un buen flujo, regularidad en el tamaño y una distribución homogénea de sus componentes, lo que favorece un llenado uniforme. Se rellenan a nivel industrial mediante máquinas adaptadas a usar polvo. Todas poseen un sistema de dosificación con un volumen fácilmente ajustable.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

COMPRIMIDOS

Su objetivo es conseguir una liberación retardada o separar componentes incompatibles. Para facilitar el llenado, los comprimidos deben tener una superficie lisa, con recubrimiento, y una forma y tamaño adecuados para ajustarse dentro del cuerpo de la cápsula. Los comprimidos se colocan en una tolva y se dejan caer por tubos con un dispositivo que sólo permite pasar un número determinado de comprimidos. Estos caen por gravedad al cuerpo de la cápsula. Las máquinas poseen un sensor dentro de las cápsulas que permite comprobar que el número de comprimidos es el deseado.

MATERIAL SEMISÓLIDO

El desarrollo de cápsulas rígidas con relleno semisólido surge de la mayor facilidad para dosificar líquidos que polvos sólidos. Los problemas de la apertura de las cápsulas y la pérdida de su contenido con el uso de los sistemas de bloqueo iniciales de las cápsulas se solucionaron con la aplicación de diversos sistemas de sellado. La mayoría de las máquinas de llenado de cápsulas pueden ser modificadas para permitir relleno líquido a temperatura ambiente o caliente. Los componentes de relleno deben estar en estado líquido durante el proceso de llenado (se consigue mediante agitación o calor), y se transforman en sólido una vez dentro de la cápsula (retirando la agitación y bajando la temperatura). Este relleno se puede utilizar para fármacos sólidos o líquidos, y los excipientes utilizados se conocen por ser empleados en otras formas farmacéuticas, como los supositorios.

Los principios activos pueden ser solubles en la base utilizada para fabricar la matriz semisólida, y, en caso de no serlo, se prepara como una suspensión.

La utilización de rellenos semisólidos es adecuada en el manejo de fármacos muy potentes (citotóxicos y hormonas), porque se reducen las contaminaciones cruzadas asociadas al llenado de polvos. Además, las matrices semisólidas reducen el contacto con el oxígeno y la humedad de sustancias fácilmente higroscópicas u oxidables.

Factores a considerar en la dosificación de formulaciones farmacéuticas en cápsulas rígidas

La operación de llenado de cápsulas duras consiste, primero, en separar el cuerpo de la tapa para luego llenar el cuerpo con el sólido respectivo. Dependiendo de la dosis necesaria, se pueden incorporar excipientes tales como diluyentes, colorantes, lubricantes y antiadherentes (ambos mejoran las propiedades de flujo).

Todas las formulaciones para rellenar cápsulas deben cumplir una serie de requisitos:

1. Deben poder rellenarse uniformemente para dar lugar a un producto estable.
2. Deben liberar su principio activo de forma disponible para ser absorbido por el paciente.
3. Deben cumplir todos los requisitos recogidos en la farmacopea.

Para formular de manera correcta es necesario conocer la mecánica de las máquinas rellenadoras y cómo manejan los productos.

La mayoría de los productos que se introducen en las cápsulas son polvos, y antes de encapsular hay que tener en cuenta, entre otras, las propiedades del principio activo, su dosis, solubilidad, tamaño y forma de partícula, así como el tamaño de la cápsula a rellenar.

SELECCIÓN DEL TAMAÑO DE LA CÁPSULA

Hay que conocer el volumen que ocupa la mezcla que se va a encapsular, su densidad aparente y el peso de esta para poder determinar el tamaño de cápsula que se va a utilizar en cada caso. Cuando el volumen ocupado por la cantidad de la mezcla que se va a encapsular no se corresponde exactamente con los volúmenes de las cápsulas disponibles en el mercado, se recurre a la adición de diluyentes, generalmente lactosa, elegida por ser un diluyente de alta fluencia y por tener buenas propiedades formadoras de aglomerados. Cuando el espacio es limitado, se añaden deslizantes, silice coloidal, que reduce la fricción entre partículas, o lubricantes, como estearato de magnesio, que reduce la adhesión del polvo a los metales.

Para ello existen nomogramas (fig. 31.5) que ayudan a la selección del tamaño de la cápsula y, en el caso de ser necesario, a la determinación del volumen de excipiente que se necesita para llenarla. Los parámetros que se incluyen en dichos nomogramas son: el tipo de cápsula a utilizar (n.° 0, 00, etc.), los volúmenes aparentes expresados en mL, y el número de unidades a preparar. En el eje de las abscisas del nomograma se ubica el volumen de principio activo y se proyecta una vertical desde ese punto hasta la diagonal

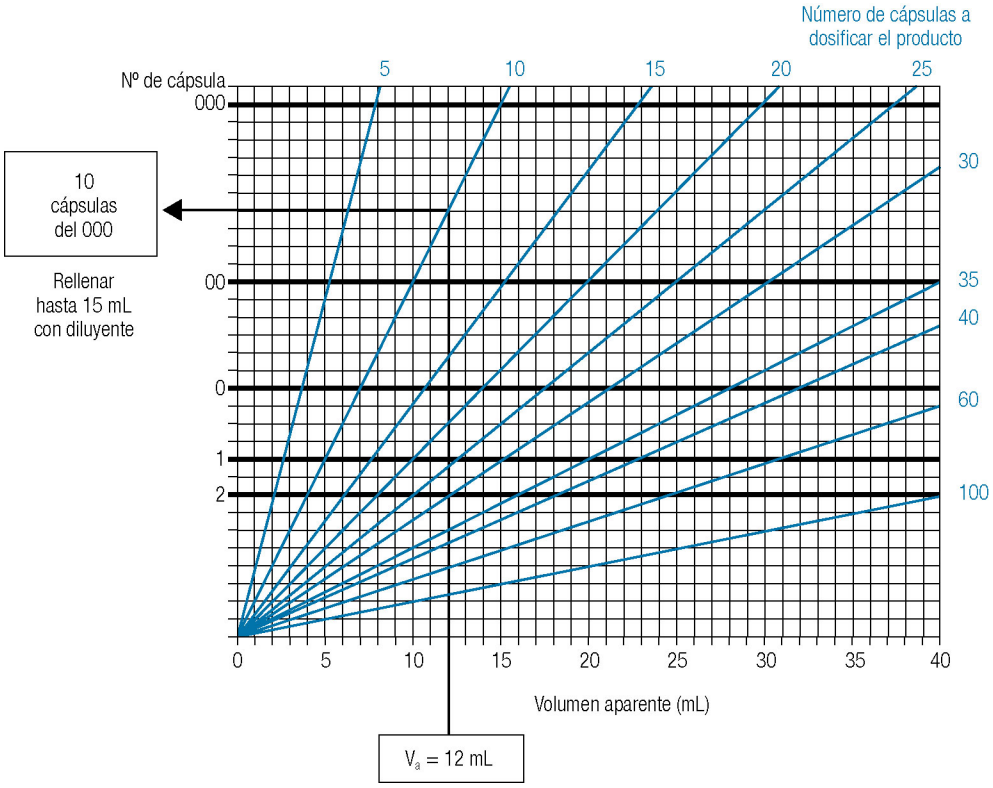


FIGURA 31.5 Nomograma utilizado para la elección del número de cápsulas.

correspondiente al número de cápsulas que se quieren elaborar. Se busca en ordenadas el número de cápsula correspondiente a la intersección. Si no coincide exactamente con un tamaño de cápsula, se busca el inmediatamente superior. En ese caso se debe calcular la cantidad de excipiente a añadir para llenar al ras las cápsulas. Desde el valor de ordenada correspondiente a la cápsula seleccionada se busca en la línea horizontal el número de cápsulas a elaborar. Desde la intersección se baja buscando el volumen correspondiente en abscisas. La diferencia entre este volumen y el ocupado por el principio activo será la cantidad de excipiente a emplear.

FORMULACIÓN PARA FACILITAR LA LIBERACIÓN DE LOS PRINCIPIOS 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 a temperatura corporal (37 °C), la gelatina comienza a disolverse y en un minuto la pared se rompe. Si el producto está bien formulado, el contenido comienza a salir antes de que se haya disuelto toda la gelatina. Para favorecer la liberación del contenido de la cápsula, lo ideal es que este sea hidrófilo y dispersable. Los ingredientes activos poseen unas propiedades fisicoquímicas fijas y, salvo el tamaño de la partícula, quedan fuera del control del formulador. El principal factor relacionado con el tamaño de la partícula es la «superficie eficaz» o superficie de principio activo accesible al líquido de disolución (mide la facilidad con la que el líquido penetra en la masa).

FORMULACIÓN PARA DETERMINAR EL LUGAR DE LIBERACIÓN DEL PRINCIPIO ACTIVO

Muchas formas farmacéuticas están formuladas para liberar su contenido en el estómago. Sin embargo, este no es siempre el mejor lugar para la absorción del principio activo. La formulación

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de las cápsulas se puede modificar para que liberen su contenido en otras partes del tubo digestivo. Se puede retener la forma farmacéutica en el estómago para que libere lentamente el contenido y este fluya al intestino. Así, se han elaborado cápsulas flotantes que contienen polímeros hidrófilos, como metilcelulosa, que se hinchan en contacto con el agua. Otros compuestos que se destruyen a pH ácido se formulan revistiendo la cápsula con una película entérica o bien formulando el contenido en forma de gránulo revestido con un polímero entérico.

Llenado de las cápsulas rígidas

Se puede hacer el llenado a pequeña escala, de forma manual (restringido a pequeños lotes) o bien de forma automatizada a escala industrial.

LLENADO MANUAL

Este sistema se emplea cuando se van a rellenar pequeñas cantidades de cápsulas (de 50 a 10.000) en oficinas de farmacia, farmacias hospitalarias o industrias para prescripciones especiales o estudios. Para el llenado de las cápsulas se prepara el encapsulador: se colocan las cápsulas en los orificios de la placa correspondiente al número de cápsula. Se separan las tapas y los cuerpos se enrasan a nivel de la platina. La mezcla de polvos se distribuye homogéneamente sobre la platina mediante una espátula. Puede ser necesario golpear ligeramente el encapsulador con el fin de eliminar el aire atrapado en el interior de las cápsulas y que dificulta la entrada de todo el polvo. Ello podría dar lugar a una dosificación errónea. Tras esta operación se siguen llenando las cápsulas con el polvo sobrante y, si queda aún más polvo por introducir, se compacta el contenido de cada una aplicando la misma presión en todas con un punzón para utilizar todo el polvo pesado.

Posteriormente se elevan un poco las cápsulas para que sobresalgan de la placa del encapsulador y se tapan manualmente una a una. Luego se sacan del encaspulador y se limpian para eliminar el polvo que pueda quedar adherido en el exterior de las cápsulas (fig. 31.6).

LLENADO A ESCALA INDUSTRIAL

Las máquinas encapsuladoras utilizadas para la producción industrial se denominan llenadoras y cerradoras de cápsulas, y las hay de diversos tipos. Permiten el llenado a gran escala con rendimientos entre 5.000 y 150.000 cápsulas por

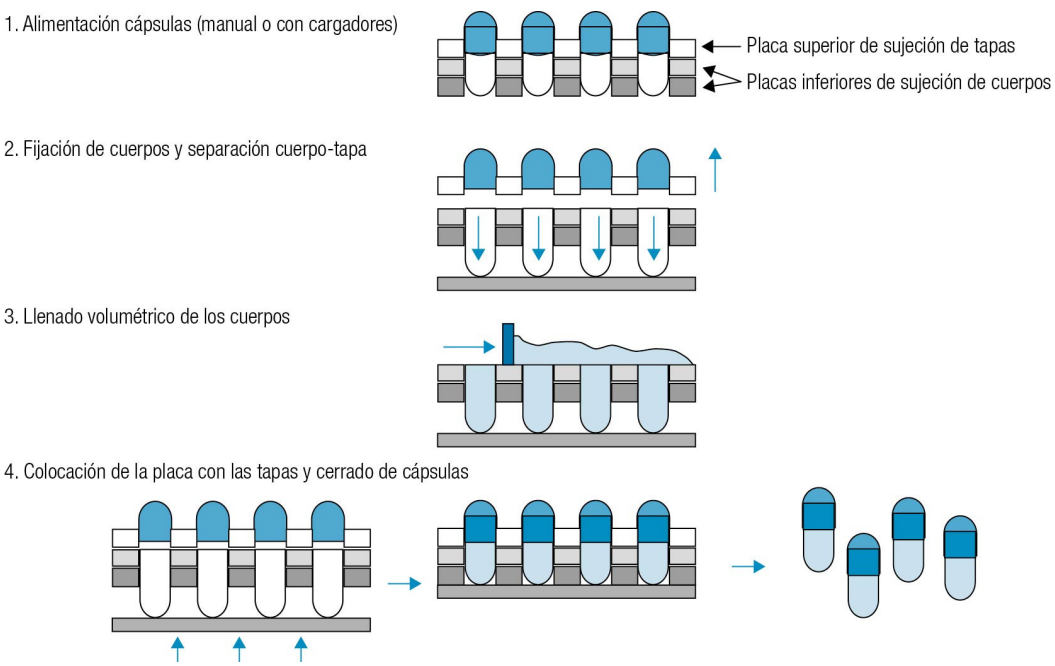


FIGURA 31.6 Proceso de llenado manual de las cápsulas rígidas.

hora. El proceso de llenado abarca cuatro operaciones: alimentación y rectificación de las cápsulas en el equipo, separación del cuerpo y la tapa, llenado y ensamblaje de las dos partes. Estas máquinas poseen características que las hacen más fáciles de operar, como son:

- Fácil limpieza y mantenimiento.
- Pueden llenar diferentes materiales, como polvos, microgránulos, tabletas y combinaciones de estos.
- Control de peso preciso en el llenado.
- Cuentan con un programador lógico computarizado.
- Pueden ser usadas con diferentes tamaños de cápsulas.

Entre otras características, que varían de acuerdo a la marca y modelo de máquina. La principal diferencia entre ellas radica en los sistemas de dosificación del material empleado:

1. *Sistema de disco:* el disco perforado de dosificación extendido que gira bajo una tolva cargada con el material de relleno asegura el flujo uniforme del polvo que cae por efecto de la gravedad y el llenado exacto hasta el borde del cuerpo de la cápsula (fig. 31.7).
2. *Sistema de tornillo:* los cuerpos de las cápsulas colocados en una placa giratoria perforada pasan bajo una tolva fija con el material de relleno provista de un agitador y un tornillo calibrado que al girar transfiere un volumen determinado al interior del cuerpo. El cuerpo se llena lo máximo posible para obtener la mayor uniformidad de contenido (fig. 31.8).
3. *Sistema con pistón prensador y disco dosificante:* el disco dosificante es la parte baja de una tolva giratoria que posee una serie de agujeros perforados donde se forman conglomerados de polvo por acción de pistones prensadores. Los pistones empujan el material de relleno a los agujeros formando un conglomerado. En la última posición el conglomerado pasa al cuerpo de la cápsula a través del disco. La cantidad de polvo que entra en cada cápsula se modifica según el grado de inserción de los pistones en el disco, el grosor del disco

1. Alimentación cápsulas
2. Apertura: separación cuerpo-tapa
3. Orientación de cuerpos y tapas
4. Llenado de cuerpos
5. Eliminación posibles rechazos
6. Alineado de cuerpos y tapas
7. Cierre
8. Eyección de cápsulas cerradas
9. Operaciones complementarias

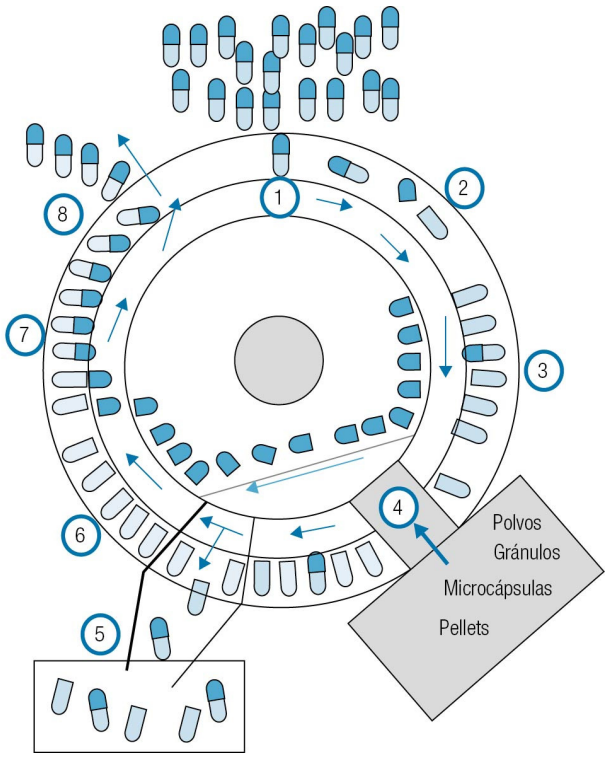


FIGURA 31.7 Proceso de llenado industrial de las cápsulas rígidas: sistema de disco.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

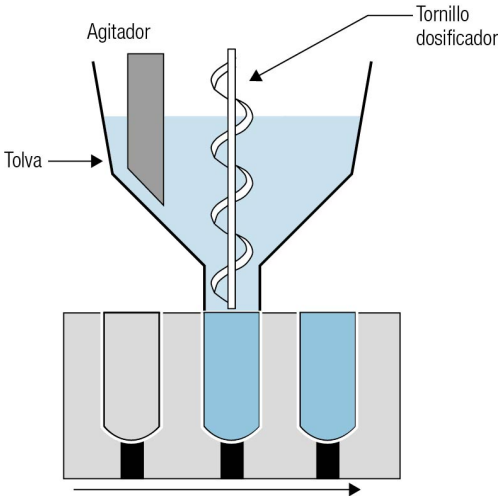


FIGURA 31.8 Proceso de llenado industrial de las cápsulas rígidas: sistema de tornillo.

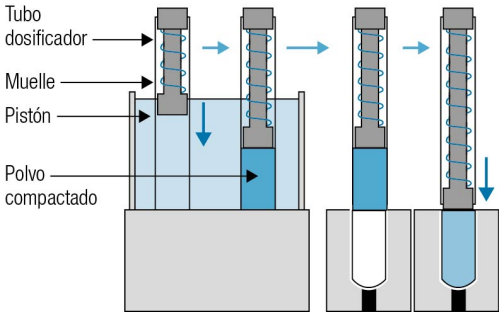


FIGURA 31.9 Proceso de llenado industrial de las cápsulas rígidas: sistema de pistón prensador y disco dosificante.

dosificador y la cantidad de polvo cargado en la tolva (fig. 31.9).

Una vez que finaliza el llenado de las cápsulas, estas son sometidas a otras operaciones complementarias, que incluyen el sellado, la limpieza y el pulido, el acondicionamiento y el envasado.

Para evitar que las cápsulas llenas se abran, se utilizan sistemas especiales de cierre, por ejemplo, el sellado por precintado o *banding*, que coloca una cinta de gelatina alrededor del punto de unión de las dos partes de la cápsula.

Si las cápsulas tienen polvo adherido a su superficie, se someten a limpieza y abrillantado antes de su envasado. Se pueden utilizar sistemas de succión que aspiren el polvo adherido, rodillos lustradores o aceite de silicona, que proporciona un brillo adicional a la superficie de la cápsula (fig. 31.10).

En cuanto al envasado, puede hacerse en frascos de vidrio o plástico, que incorporan un desecante para evitar la absorción de agua por parte de las cápsulas. Actualmente se prefiere el uso de blisters, formados por láminas plásticas y metálicas soldadas, entre las que se sitúa la cápsula (fig. 31.11). Este sistema permite un envasado unitario que facilita el manejo e identificación del producto.

ENSAYOS DE CONTROL DE CALIDAD DE CÁPSULAS

Las cápsulas deben contener una cantidad determinada y uniforme de principios activos, estables y biodisponibles en esta forma. Entre los ensayos a los que deben someterse las cápsulas existen los de uniformidad de peso y contenido, disgregación y disolución.

Ensayo de uniformidad de peso

Este ensayo constituye una forma simple de estimar el contenido de principio activo en la cápsula, para lo cual se asume que el principio activo se halla homogéneamente dispersado en el material empleado para el llenado de esta. Se pesan en forma individual un determinado número de cápsulas llenas y vacías y, por diferencia, puede calcularse el peso del material de relleno.

Las distintas farmacopeas establecen los límites de variabilidad permitidos.

Ensayo de uniformidad de contenido de principio activo

Con el objetivo de establecer la óptima calidad y seguridad del medicamento preparado, el contenido en principio activo de cada unidad posológica debe coincidir con el especificado.

La mayoría de las farmacopeas no establecen límites diferentes a los del peso, y para evaluar el contenido de principio activo debería emplearse un espectrofotómetro, con el que, conociendo la longitud de onda a la que absorbe dicha sustancia, y haciendo los cálculos correspondientes,

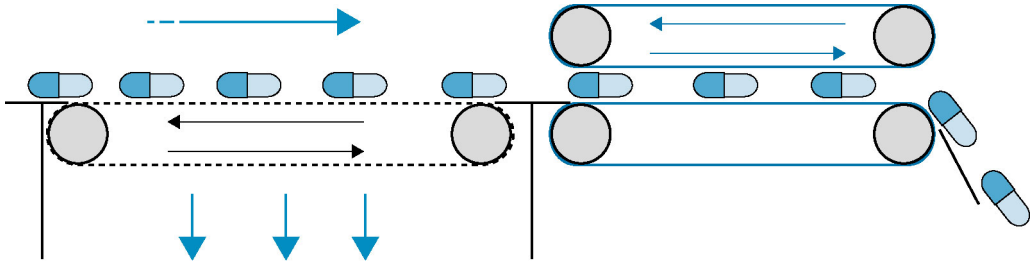


FIGURA 31.10 Operación de limpieza y abrillantado.

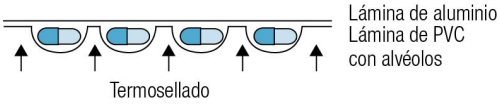


FIGURA 31.11 Operación de envasado.

puede determinarse la cantidad presente en una muestra del preparado. Este ensayo, por sus características y el equipamiento que requiere, no es aplicable al laboratorio de la formulación magistral.

Ensayo de disgregación

Este ensayo tiene como objetivo dar una orientación sobre el tiempo que necesita la cubierta gelatinosa para liberar su contenido dentro del estómago. Las condiciones que se utilizan en el ensayo intentan simular las que se dan *in vivo*.

Existen ensayos oficiales para realizar este estudio, donde se especifican la temperatura del medio a emplear, su composición, que puede ser agua, una solución ácida o incluso pepsina, el tamaño de la muestra y el límite de tiempo para el punto final. Estas condiciones varían según la farmacopea de la que se trate.

Ensayo de disolución

El ensayo de disgregación constituyó el primer intento de hacer una predicción *in vitro* de la biodisponibilidad de los principios activos incorporados en las cápsulas y, en la actualidad, se acompaña del ensayo de disolución, que establece la velocidad a la que se disuelve el principio activo.

Si bien este ensayo es básicamente el mismo que se realiza para comprimidos, los dispositivos que se emplean plantean algunos problemas, debido a que la gelatina puede alterar algunas de sus estructuras cuando se adhieren. Por ello a dichos dispositivos se les efectúan ciertas modificaciones.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 32

Otras formas sólidas orales

Manuel Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN

En este capítulo se recogen otras formas farmacéuticas sólidas de uso oral recogidas en la Farmacopea Europea que no han sido tratadas en otros capítulos. Se trata de hacer una breve descripción de una serie de preparados de uso menos extendido, pero que conviene conocer para tener una visión completa de las formas farmacéuticas orales reconocidas oficialmente. En la figura 32.1 se ofrece una visión general de algunas formas orales descritas en este capítulo.

GRANULADOS

En el capítulo 5 de esta obra se describe el proceso de granulación y se hace un repaso de las ventajas e inconvenientes, los mecanismos implicados en el proceso, así como de las principales variantes tanto a nivel de laboratorio como a escala industrial. En este apartado nos centramos en los granulados como forma farmacéutica en sí misma. La Real Farmacopea Española (RFE) define los granulados como *«preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación, destinados a la administración por vía oral»*.

Como ya se ha comentado en el capítulo correspondiente, el diseño de una formulación en granulado implica la incorporación de uno o más principios activos y excipientes como diluyentes, aglutinantes, lubrificantes y, dependiendo de su uso, edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

Como forma farmacéutica, se encuentran en dos tipos posibles de presentaciones:

- *Presentaciones multidosis,* por ejemplo envasados en frascos, acompañando a algún dispositivo de medida.
- *Presentaciones unidosis,* siempre en envases individuales, siendo los sobres la opción de envasado más frecuente.

Los principales ensayos prescritos para los granulados son el de *uniformidad de contenido,* en preparados unidosis que tengan menos de 2 mg de principio activo o cuando el contenido de este suponga menos del 2% de la masa total, o de *uniformidad de masa,* distinguiendo entre el ensayo para preparaciones unidosis o el específico para preparaciones multidosis.

Además de los ensayos de dosificación se realizan *ensayos para evaluar las propiedades reológicas* (ángulo de reposo, densidades aparente y apelmazada, índice de Hausner, índice de apelmazamiento de Carr, etc.), la *humedad* (que suele admitirse entre un 2 y un 5%, determinada por pérdida por desecación o por métodos potenciométricos, como el de Karl-Fischer) o la *friabilidad* (pérdida de masa por rozamiento en condiciones estandarizadas de agitación, admitiéndose, por lo general, un valor máximo del 15%). Los *estudios granulométricos* son también de especial utilidad en el control de este tipo de preparados, generalmente por tamización, aunque también puede recurrirse a otras técnicas. Todos estos tipos de ensayos se encuentran descritos ampliamente en los capítulos correspondientes.

Teniendo en cuenta que aquí no se contemplan los granulados que se elaboran como pro-

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

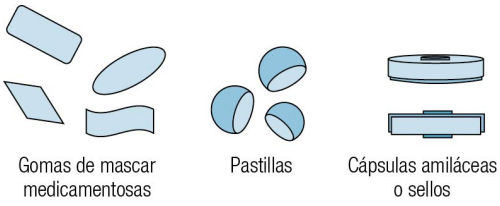


FIGURA 32.1 Aspecto más frecuente que presentan algunas formas sólidas descritas en este capítulo.s

ducto intermedio de fabricación de otras formas sólidas como comprimidos o cápsulas, la RFE distingue cuatro tipos de granulados como forma farmacéutica final, que describimos brevemente a continuación.

Granulados efervescentes

Granulados no recubiertos que incorporan un ácido orgánico y una base tipo bicarbonato que al reaccionar en presencia de agua dan lugar a la formación de CO_2 que acelera la disgregación del preparado sólido en agua. En el capítulo 29 se describen las posibles estrategias de formulación de formas sólidas efervescentes. En general, se trata de evitar durante el proceso de fabricación que se desencadene la reacción de efervescencia, recurriendo a una granulación por vía seca o, si se granula por vía húmeda, se prefiere tratar con disolventes como el etanol absoluto, que no desencadenan dicha reacción. En todo momento debe controlarse la humedad relativa ambiental debido a la higroscopicidad de los componentes.

Al igual que los comprimidos, los granulados efervescentes están destinados a disolverse en agua antes de su administración, constituyendo en la práctica una disolución o dispersión de administración oral de reconstitución extemporánea.

Un ensayo específico de control de granulados efervescentes es el de *disgregación*, que es el mismo que el descrito para comprimidos del mismo tipo, es decir, en un vaso de precipitados, disponiendo una cantidad de granulado equivalente a una dosis en agua a 15-25 °C y teniendo como tiempo límite de disgregación sin agitación 5 min.

Granulados recubiertos

Según la RFE, son generalmente «preparaciones multidosis constituidas por gránulos recubiertos de una o más capas de mezclas de diversos excipientes». En el capítulo 28 de esta obra se detallan las técnicas de recubrimiento de formas sólidas. En el mismo capítulo se describen los distintos tipos de polímeros utilizados en función del tipo de recubrimiento de que se trate. Las propiedades de solubilidad de los polímeros seleccionados determinará sobre qué tipo de dispersión pueden ser aplicados sobre los gránulos (dispersión acuosa u orgánica) y la liberación del principio activo en función del pH, medio enzimático, etc.

Una de las técnicas más frecuentes para la elaboración de granulados recubiertos suele ser la de lecho fluido en equipos Wurster configurados con una cámara interna y aplicación de la dispersión de cubierta desde la parte inferior (véanse esquemas en el capítulo 28). Debido al pequeño tamaño y la ligereza de este tipo de aglomerados, es mucho más fácil usar estos equipos con gránulos o *pellets* que con comprimidos. Otra ventaja de este tipo de dispositivos es que, modificando la configuración, pueden ser usados también para obtener los gránulos.

Como es lógico, aparte de los ensayos generales de uniformidad de masa o de contenido, el más importante en este tipo de formas farmacéuticas recubiertas es el de disolución, fijando unas condiciones de trabajo (pH, fuerza iónica del medio, enzimas, etc.) que nos permitan comprobar que la liberación del principio activo se lleva a cabo de forma adecuada.

Granulados gastrorresistentes

Considerados como una forma farmacéutica de liberación retardada, son granulados diseñados para liberar el principio activo que contienen a nivel intestinal, evitando su liberación en el estómago. Esto se puede lograr con un proceso de recubriendo entérico utilizando polímeros solubles a pH superiores a 5 o mediante la utilización de excipientes de características de solubilidad similares que formen parte de la estructura del gránulo. En el capítulo 28 se describen ampliamente las formas farmacéuticas entéricas y sus métodos de fabricación y control.

Granulados de liberación modificada

Granulados diseñados para modificar la velocidad o el lugar o el momento de liberación del principio activo mediante un recubrimiento adecuado o mediante otros procedimientos. En este

apartado se engloban los de liberación tanto prolongada (cesión sostenida a partir de polímeros poco solubles en agua, por ejemplo) como retardada (cesión en determinadas condiciones enzimáticas, pH, etc., con polímeros de solubilidad dependiente del pH o con excipientes sensibles a la acción de ciertas enzimas). Este tipo de formulaciones han sido ya descritas en profundidad en otros capítulos de esta obra.

POLVOS PARA USO ORAL

La RFE los describe como «preparaciones constituidas por partículas sólidas, libres, secas y más o menos finas, que contienen uno o más principios activos, con o sin excipientes, y, si es necesario, colorantes autorizados por la autoridad competente, y aromatizantes». Están diseñados para ser administrados con agua o para su ingestión directa en presentaciones unidosis o multidosis. Al igual que con los granulados, es necesario realizar distintos ensayos tecnológicos (tamaño de partícula, densidad, fluidez, humedad, etc.), además de los de dosificación prescritos por la RFE.

Los polvos efervescentes constituyen una forma farmacéutica descrita en farmacopea dentro de este apartado. Se elaboran y controlan de la misma forma que las formulaciones efervescentes, ya tratadas en otros capítulos de esta obra.

GOMAS DE MASCAR MEDICAMENTOSAS

Se trata, según la RFE, de «preparaciones sólidas, unidosis, cuya base se compone principalmente de goma, que están destinadas a ser masticadas pero no tragadas y contienen uno o más principios activos, que se liberan al masticar». La finalidad de este tipo de formulaciones es la de conseguir un dispositivo que libere un principio activo en la cavidad bucal de forma progresiva para que, previa dispersión o disolución en la saliva, proporcione un efecto local en diferentes zonas de la cavidad bucofaríngea. También pueden usarse gomas de mascar medicamentosas con el fin de lograr una liberación de fármaco a nivel bucal, pero que ejerza un efecto terapéutico tras su deglución y paso al tracto gastrointestinal. Un ejemplo lo constituye la utilización de gomas de mascar para la formulación de preparados antiácidos.

Las formulaciones de gomas de mascar constan de varios componentes:

1. *Goma base:* en una proporción que puede oscilar entre un 10 y un 50% aproximadamente, consta de uno o varios materiales elastómeros que pueden ser de *origen natural*, como el propio caucho natural obtenido del árbol del chicle, gomas (xantán, caraya, etc.) o carragenatos, y otros de *origen sintético*, como el alcohol polivinílico, el acetato de polivinilo, o los copolímeros de isobutileno-isopreno.
2. *Agentes reblandecedores de la goma:* disminuyen la consistencia de la goma base sin necesidad de fundirla, a una temperatura que oscila entre 40 y 60 °C. El más usado es la lecitina.
3. *Disolventes:* libres de agua, uno de los más usados suele ser el glicerol.
4. *Bases comestibles porosas:* para la incorporación de los principios activos y de excipientes, tales como saborizantes o edulcorantes, y su liberación progresiva durante la masticación. Suelen usarse derivados de almidón, derivados de celulosa, maltodextrinas, etc. También pueden incluirse agentes modificadores de textura, como el glicol.

La fabricación de las gomas de mascar medicamentosas comprende varias etapas. En primer lugar, se funden las gomas para, posteriormente, incorporar de forma progresiva el principio activo y excipientes. La siguiente fase consiste en una extrusión de la mezcla y su disposición en moldes para ser cortada a tamaños constantes. La primera etapa de fusión de la base de goma puede ser sustituida por un simple reblandecimiento a 40-60 °C añadiendo la lecitina. Es frecuente incluir una última fase de recubrimiento de la goma medicamentosa para protegerla de la humedad y de la luz. En este sentido, se aplicarían una serie de capas de azúcar o jarabes más o menos complejos de manera similar a los grageados descritos en el capítulo 28 de esta obra.

En cuanto a los ensayos, la farmacopea prescribe los de uniformidad de masa y contenido para asegurar la correcta dosificación de principio activo. Además, en la RFE se describe un ensayo para determinar la liberación de principios activos a partir de las gomas de mascar medicamentosas (ensayo de farmacotecnia 2.9.25). Se trata de someter la goma a la masticación artificial proporcionada por un dispositivo que consta de unos pistones de acero inoxidable, en un medio tamponado (pH 6) y

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

termostatizado (37,0 ± 0,5 °C) del que se van tomando muestras y analizándolas a intervalos definidos. Durante el desarrollo de este tipo de formulaciones son de especial utilidad algunas técnicas de caracterización reológica para analizar la plasticidad o elasticidad de la formulación mediante analizadores de textura, etc.

PREPARACIONES SÓLIDAS BUCALES

La farmacopea recoge dentro de este apartado una serie de formulaciones destinadas a liberar un principio activo en la cavidad bucofaríngea con el fin de obtener un efecto local o sistémico. No se incluyen aquí ni los comprimidos masticables (ya tratados en el capítulo 29 de esta obra) ni otro tipo de preparaciones destinadas a ser masticadas o dispersadas en la saliva. Dentro de esta categoría de formas farmacéuticas, y centrándonos en las formas sólidas, tenemos:

1. *Pastillas para chupar y pastillas blandas:* preparaciones sólidas unidosis diseñadas para su disolución lenta en la boca. Su aplicación más frecuente es la acción local en la cavidad bucofaríngea. Se componen de una *base mucilaginosa* compuesta por excipientes que proporcionan una consistencia adecuada (como la gelatina, gomas como la de tragacanto o carragenatos) y una *elevada proporción de sacarosa o diversos jarabes* que aportan consistencia además de edulcorar el preparado. Suelen contener, además, colorantes y aromatizantes autorizados, así como excipientes que aporten una cierta plasticidad, como la glicerina. Las pastillas se preparan mediante conglutinación en caliente y posterior moldeo. Para ello se prepara en caliente la base mucilaginosa, sobre la que se añade el principio activo y se mezcla, con cuidado de no incorporar aire. Finalmente, se añade la sacarosa o jarabes y el resto de los componentes. La mezcla final se mantiene en agitación en caliente y, al final, se vierte en moldes para su enfriado. Las pastillas finales pueden ser recubiertas de azúcar.
2. *Comprimidos para chupar:* comprimidos destinados a un uso local en la cavidad bucofaríngea al igual que las pastillas. Son comprimidos de disolución lenta en la boca, por lo que suelen tener elevada dureza y unas exigencias de friabilidad muy estrictas para asegurar que no se desmoronen al manipularlos o en contacto con la saliva. En su composición no incluyen disgregantes y suelen incorporar diluyentes de disolución lenta en la boca, como la lactosa. Además de los ensayos de uniformidad de masa y contenido, la farmacopea prescribe para estos comprimidos un ensayo de velocidad de disolución adecuado.
3. *Comprimidos sublinguales y comprimidos bucales:* ya descritos en el capítulo 29.
4. *Preparaciones mucoadhesivas:* obtenidas generalmente por compresión, están diseñadas para adherirse a la mucosa bucal y propiciar así la absorción del principio activo a través de esta y lograr un efecto sistémico. Esto se logra mediante la incorporación a la fórmula de excipientes poliméricos que forman un gel bioadhesivo en contacto con la mucosa oral y la saliva. De entre los más usados destacan la hidroxipropilmetilcelulosa, la carboximetilcelulosa sódica o algunos tipos de carbómeros. También se usan algunos de origen natural, como la goma de tragacanto, alginatos, o quitosanos. La farmacopea prescribe para este tipo de formas farmacéuticas ensayos de friabilidad y resistencia a la fractura para asegurar su resistencia mecánica a la manipulación, así como un ensayo de disolución adecuado. En la etapa de desarrollo son especialmente útiles los estudios de mucoadhesividad, en los que se dispone la formulación en desarrollo sobre un trozo de mucosa y se analiza la fuerza de adhesión en condiciones estandarizadas usando, por ejemplo, un analizador de textura.

OTRAS FORMAS SÓLIDAS

Sellos

Se trata de una forma farmacéutica encuadrada por la farmacopea dentro de las cápsulas. En efecto, se conocen también por la denominación de «cápsulas amiláceas», ya que se componen de una envoltura cilíndrica plana compuesta por dos piezas que encajan una en otra quedando perfectamente selladas. Este tipo de cápsulas están fabricadas generalmente a partir de harina de arroz, que conforman con agua una masa de pan ácimo. El llenado de estos sellos se realiza de forma manual, pudiendo contener polvos o granulados con un principio activo y excipientes como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, o lubrificantes, tal y como ya se ha tratado en otros capítulos. Se ingieren con una pequeña cantidad de agua.

La farmacopea prescribe para este tipo de preparados los ensayos de uniformidad de masa o de contenido, y especifica que en el etiquetado debe indicarse el método de administración.

Liofilizados orales

También conocidos como «liotabs», se trata de aglomerados sólidos obtenidos por liofilización en un molde. Fácilmente dispersables en presencia de líquidos, deben su nombre a que están diseñados con los mismos usos e indicaciones que los comprimidos bucodispersables (o desleíbles), debiendo cumplir los mismos requisitos. La formulación de estos preparados no entraña especiales dificultades, incluyendo uno o más principios activos, así como sustancias de carga, como derivados de lactosa, celulosas, etc., que proporcionen a la fórmula desecada el volumen y manejabilidad adecuadas. En la elección de los diluyentes, debe tenerse en cuenta otros aspectos derivados del procedimiento de fabricación, como la temperatura de eutexia de la mezcla (véase el capítulo 11 para mayor información), o la consistencia final, una vez liofilizado.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 33

Formas líquidas de administración oral

María Dolores Veiga Ochoa y Damián Córdoba Díaz

ASPECTOS GENERALES: DEFINICIONES, VENTAJAS E INCONVENIENTES

La Real Farmacopea Española define las preparaciones líquidas para uso oral como *soluciones*, *emulsiones* o *suspensiones* que contienen uno o más principios activos en un vehículo apropiado y que están destinadas a ser ingeridas sin diluir o previa dilución. Todos los aspectos desarrollados en los capítulos anteriores sobre sistemas dispersos son fundamentales para poder comprender este grupo de formas farmacéuticas y, por lo tanto, no serán desarrollados en este capítulo.

Bajo este epígrafe se agrupan las siguientes preparaciones:

- Soluciones, emulsiones y suspensiones orales.
- Polvos y granulados para soluciones y suspensiones orales.
- Gotas orales.
- Polvos para gotas orales.
- Jarabes.
- Polvos y granulados para jarabes.

En el caso de las emulsiones, la farmacopea indica que éstas pueden presentar signos de separación de fases, aunque deben redispersarse fácilmente por agitación. De igual modo, las suspensiones pueden presentar un sedimento que sea rápidamente dispersable por agitación, dando una nueva suspensión lo bastante estable para permitir la administración de la dosis correcta.

Desde un punto de vista puramente galénico, las preparaciones líquidas orales se pueden clasificar en tres grupos:

1. Soluciones orales.
2. Suspensiones orales.
3. Emulsiones orales.

A su vez, las soluciones orales se podrían dividir, según criterios biofarmacéuticos, en:

1. *Soluciones orales para ingestión,* en las que se busca una absorción sistémica o bien que ejerzan su efecto a lo largo del tracto gastrointestinal. Bajo este epígrafe tendríamos:
   - **a.** *Soluciones de ingestión oral:* formas farmacéuticas que contienen uno o más fármacos disueltos en un líquido y no clasificables en otras categorías por su composición o modo de preparación.
   - **b.** *Jarabes:* preparaciones acuosas caracterizadas por un sabor dulce y una consistencia viscosa. Pueden contener sacarosa a una concentración de al menos 45% m/m. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes.
   - **c.** *Elixires:* soluciones hidroalcohólicas límpidas y edulcoradas.
2. *Soluciones orales de uso tópico en la cavidad bucal:* colutorios y soluciones para gargarismos y enjuagues.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Las ventajas más importantes de estas preparaciones son las siguientes:

1. Aunque algunos fármacos o excipientes empleados en su formulación poseen sabores y olores desagradables, el galénico dispone, como veremos, de recursos suficientes en la mayoría de los casos para enmascararlos y lograr que la forma farmacéutica final posea unas adecuadas propiedades organolépticas. Estas propiedades, junto con su facilidad de deglución, hacen que sean unas preparaciones bien aceptadas por la mayoría de los pacientes.
2. Fácil ajuste de la dosificación, ya que al tratarse de formas líquidas homogéneas es muy sencillo adecuar la dosis al peso, edad o estado del paciente. Por ello son ampliamente utilizadas en pediatría.
3. Al administrar el fármaco disuelto o suspendido, no requiere de un tiempo para liberarse de la forma farmacéutica, como ocurre con las formas sólidas orales, y, por lo tanto, es capaz de absorberse rápidamente. Esto implica, además, que el fármaco esté menos tiempo en el interior del tracto gastrointestinal y tenga menos posibilidades de causar irritación o ser degradado a este nivel.

Entre los inconvenientes de estos preparados, cabe destacar los siguientes:

1. Menor estabilidad de componentes, ya que al estado líquido se favorecen las reacciones químicas de degradación.
2. A escala industrial se emplean grandes equipos de producción que necesitan salas amplias, requerimientos eléctricos especiales, acondicionamientos voluminosos y que pueden llegar a ser muy pesados, etc. Todo ello hace que la fabricación, almacenamiento y distribución resulten ser más costosos que las formas farmacéuticas sólidas.
3. Mayor riesgo de proliferación microbiana, por la presencia de disolventes acuosos, que las formas farmacéuticas sólidas, lo que hace indispensable la incorporación de agentes conservantes a la formulación.
4. Desarrollo galénico complejo. Como ya se ha comentado, la estabilidad de fármacos, conservantes y otros excipientes es un inconveniente importante en el desarrollo de este tipo de formulaciones. Además, la forma farmacéutica final ha de presentar unas adecuadas características de sabor, olor y color.
5. Imposibilidad de administración a pacientes inconscientes por la posibilidad de afectación del tracto respiratorio.

EXCIPIENTES Y CRITERIOS DE FORMULACIÓN

En la formulación de un preparado líquido oral se han de tener en cuenta los siguientes aspectos generales:

1. La forma farmacéutica final ha de respetar el entorno fisiológico en el que se administra (pH, tono osmótico, etc.).
2. La formulación ha de ser estable, para ello se han de escoger excipientes de adecuada solubilidad y estables en la formulación:
   a. Excipientes compatibles entre sí y con las sustancias activas.
   b. Es indispensable asegurar la estabilidad microbiológica (conservantes).
   c. Viscosidad y pH óptimo para lograr la máxima estabilidad de *todos* los componentes.
3. La formulación no debe interaccionar con el acondicionamiento primario, ni este desprender sustancias a la formulación. Se deberá asegurar que no existan fenómenos de adsorción ni absorción de componentes. Además, el envase proporcionará la máxima estabilidad al preparado, por lo que es fundamental una adecuada selección de éste. Las diferencias en calidad, peso, aspecto y precio del envase final hacen que esta sea una de las etapas críticas en el desarrollo de una nueva formulación.
4. Se incorporarán los excipientes necesarios para asegurar una correcta disolución, suspensión o emulsión de los componentes. En este apartado se deberán considerar todos los recursos comentados en los capítulos de sistemas dispersos.
5. La formulación ha de presentar adecuadas propiedades organolépticas (colorantes, aromatizantes, edulcorantes). Además, la selección de estos ha de guardar armonía, es decir, no podemos seleccionar un sabor a chocolate con un color amarillo.

En un reciente estudio se ha puesto de manifiesto que un 75% de las formulaciones orales

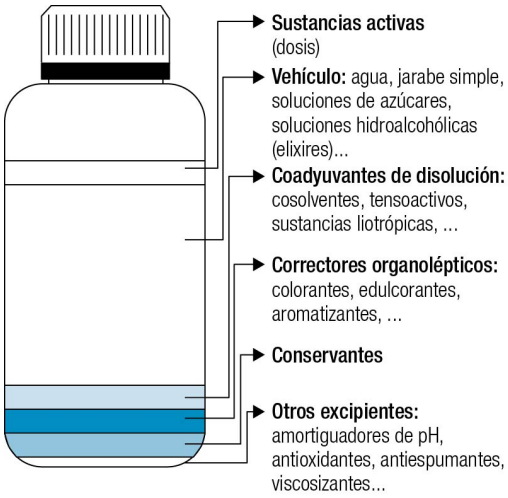


FIGURA 33.1 Esquema de los componentes de un preparado líquido oral.

líquidas incorporan más de 12 excipientes diferentes. En la figura 33.1 se presentan, a modo de esquema, los diferentes componentes de una formulación tipo y su repercusión porcentual relativa en esta.

El vehículo es el componente mayoritario de la formulación. La farmacopea indica que el vehículo se debe elegir teniendo en cuenta la naturaleza del principio o principios activos, y para proporcionar características organolépticas apropiadas para la preparación. Como vehículo podemos emplear agua sola o con otros vehículos, originando mezclas biocompatibles, como pueden ser el jarabe de sacarosa, el jarabe de sorbitol, etanol, glicerol, propilenglicol o polietilenglicol, descritos en otros capítulos de esta obra.

Los edulcorantes son un grupo de excipientes que se añaden a la formulación para proporcionarle sabor dulce. Se pueden clasificar según su poder edulcorante en tres grandes grupos:

1. Bajo poder edulcorante, como la sacarosa, la fructosa o el manitol.
2. Poder edulcorante medio y alto, como el ciclamato, el aspartamo o la sacarina.
3. Poder edulcorante muy alto, como la neohesperidina-DH-chalcona o la taumantina.

En esta clasificación, la sacarosa se considera el producto de referencia, con un poder edulcorante de 1. Destacar que la neohesperidina, edulcorante obtenido a partir de un producto altamente amargo extraído de las naranjas amargas, posee un poder edulcorante de 1.800. Para su inclusión en la formulación, además del poder edulcorante, se ha de considerar también su ingesta diaria admisible, su poder cariogénico, la posibilidad de ser usado en grupos especiales, como diabéticos o fenilcetonúricos (aspartamo), estabilidad en solución, etc. Además, se han de considerar también requisitos tecnológicos, como la estabilidad en solución, resistencia al calor o a la presencia de ácidos y bases en la formulación, posibilidad de afectar al pH de la formulación, capacidad de afectar al principio activo o a otros excipientes, etc.

Los aromatizantes se incorporan para proporcionar un sabor a la formulación. Se pueden clasificar, según su origen, en naturales (zumos o concentrados de frutas, extractos o aceites esenciales), de síntesis o mezclas de ambos. En la tabla 33.1 se recogen algunos ejemplos de aromatizantes a incluir y otros recursos, según el tipo de sabor que sea necesario enmascarar.

Los colorantes se incluyen en la formulación para conferir homogeneidad al producto, mejorar las propiedades organolépticas, aumentar la estabilidad de activos fotosensibles, diferenciar

TABLA 33.1 Recursos galénicos para enmascarar sabores desagradables inherentes a los componentes de la formulación

Sabor	Aroma enmascarador recomendado	Otros recursos
Salado	Frambuesa, cereza, caramelo, regaliz	NaCl/ácido cítrico
Amargo	Chocolate, café, melocotón (persistencia) Mentol, anís, pipermín (efecto anestésico)	NaCl/ácido cítrico Aceite esencial de naranja Aumentar la viscosidad
Dulce	Vainilla, frutas, bayas	–
Ácido	Cítricos, regaliz	–

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

productos similares o por condicionantes comerciales, pero en ningún caso es ético su uso para enmascarar la estabilidad del producto. Siempre que sea posible se deben seleccionar colorantes que constituyan una especie química definida y pura, no proporcionen olor ni sabor al producto, que posean una elevada capacidad de coloración y que presenten concordancia con el aromatizante usado. En la tabla 33.2 se recogen algunos de los colorantes más usados en la industria farmacéutica.

La industria farmacéutica emplea colorantes, edulcorantes y aromatizantes ampliamente utilizados en la industria alimentaria. Por lo tanto, además de la farmacopea y de la legislación que regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente, y las circulares relacionadas de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios y de la Agencia Europea del Medicamento, se ha de considerar la legislación y recomendaciones de uso correspondiente a este sector industrial, como el Codex Alimentario, etc.

TABLA 33.2 Colorantes frecuentemente empleados en la industria farmacéutica y su denominación de la Comisión Europea

Color	Denominación Comisión Europea	Nombre del colorante
Amarillo	E-100	Curcumina
	E-101	Lactoflavina/ riboflavina (B2)
	E-102	Tartracina
	E-104	Amarillo de quinoleína
Naranja	E-110	Amarillo anaranjado S
Rojo	E-120	Cochinilla
	E-122	Azorrubina
	E-123	Amaranto
	E-124	Rojo Ponceau
	E-127	Eritrosina
Azul	E-131	Azul patentado V
	E-132	Indigotina
Verde	E-140	Clorofilas
	E-141	Clorofilas y clorofilinas-cobre
	E-142	Verde ácido brillante BS
Marrón/ negro	E-150	Caramelo
	E-151	Negro brillante BN
	E-153	*Carbomedicinalis vegetalis*
	E-155	Marrón chocolate
Diversos	E-160	Carotenoides
	E-161	Xantofilas
	E-162	Rojo de remolacha
	E-163	Antocianos

Los conservantes se incorporan a la formulación para evitar la proliferación microbiana, dado que al ser sistemas acuosos es fácil que crezcan microorganismos, lo que comprometería la calidad microbiológica de la formulación. Por lo general, a estos excipientes se les exige que sean fisiológicamente atóxicos y compatibles, activos frente a un amplio espectro de microorganismos, estables en solución y eficaces a bajas concentraciones. A la hora de formularlos, además, se han de tener en cuenta los siguientes criterios:

- En sistemas bifásicos puede solubilizarse parcialmente en la fase oleosa, lo que implica una concentración ineficaz en la fase acuosa. Para soslayar este efecto se puede recurrir a incorporar cosolventes que aumenten la solubilidad en la fase acuosa.
- Interacción con otros componentes: viscosizantes, tensioactivos, entre otros.
- Migración a material plástico del acondicionamiento primario.
- Efecto del pH (ácido benzoico eficaz no disociado – eficaz a pH < pKa (4,2).
- Combinación de conservantes: efecto sinérgico (mayor eficacia), menor concentración (menor toxicidad).
- Sinergia con otros excipientes (EDTA).

Existen numerosas familias de conservantes aprobadas para uso farmacéutico, sin embargo, en formulaciones orales líquidas los más usados son los parabenos y el ácido benzoico y sus sales. Es clásica la asociación entre el metilparabeno y el propilparabeno para disminuir la concentración y aumentar su eficacia. Sin embargo, en los últimos años se ha producido cierta polémica sobre el uso del propilparabeno. El origen radica en un dictamen del comité de expertos de aditivos alimentarios de la FAO (Organización para la Agricultura y la Alimentación), en la que aconsejan restringir el uso de este compuesto en alimentos al mostrar efectos adversos en el aparato reproductor de ratas macho a dosis de 10 mg/kg/día.

Dado que las dosis en las que se usa en formulaciones farmacéuticas es muchísimo menor a este valor, no existen por el momento restricciones para su inclusión.

Los antioxidantes se incluyen para disminuir el riesgo de oxidación de los componentes de la formulación y aumentar, por lo tanto, su estabilidad química. A estos excipientes se les exige que sean fisiológicamente atóxicos y compatibles, eficaces a bajas concentraciones, solubles tanto en su forma oxidada como reducida y estables en un amplio rango de pH. Según su forma de actuación, los antioxidantes se pueden agrupar en tres grandes categorías:

1. Reaccionan con radicales libres: butilhidroxitolueno (BHT), butilhidroxianisol (BHA) o vitamina E, entre otros.
2. Menor potencial redox: ácido ascórbico, sales del ácido sulfuroso o sulfitos.
3. Secuestrantes y quelantes: ácido cítrico, tartárico, EDTA, lecitina.

En las formulaciones orales líquidas se incorporan, además, sistemas amortiguadores de pH (carbonatos, citratos, gluconatos, lactatos, fosfatos o acetatos), agentes antiespumantes (destructores de espuma, como los tensioactivos o inhibidores de esta, como las polisiliconas o las sales cálcicas) o viscosizantes.

Fabricación industrial de preparados líquidos orales

La fabricación industrial de formulaciones líquidas orales presenta una serie de peculiaridades que hemos de tener en cuenta previamente:

1. Desde el punto de vista del Departamento de Producción, la fabricación de medicamentos líquidos está sujeta a variaciones importantes por diversos factores, como la estacionalidad, por lo que es fundamental la *planificación*.
2. Los equipos implicados suelen ocupar gran volumen, por lo que las salas de fabricación deben estar diseñadas conforme a «Normas de correcta fabricación», teniendo en cuenta esta limitación. Además, necesitan motores de gran potencia y elevado consumo eléctrico.
3. El coste de los equipos de fabricación equivale al 10-20% del coste de una línea de acondicionamiento.
4. Los equipos de fabricación *nunca* deben limitar la capacidad de los de acondicionamiento.
5. El coste de análisis de un lote no depende de su tamaño.
6. La capacidad de producción es igual para todos los días del año, mientras que la demanda es puntual.
7. Los medicamentos líquidos son, por lo general, un medio ideal para el crecimiento microbiano. Por lo tanto, se deben extremar las medidas para que el proceso en su conjunto evite la contaminación del producto. Para ello es fundamental un adecuado diseño de salas que proporcione un adecuado flujo de personal y materiales, prestando especial atención a los sistemas de alimentación de agua y aire, a las diferentes salas y al grado de aislamiento de estas. También es primordial que los equipos de producción, almacenamiento y transporte estén concebidos desde un principio para facilitar su limpieza y evitar puntos muertos donde se pueda favorecer la contaminación del producto *(sanitary design)*, validar métodos de sanitización y limpieza tanto de equipos como de conducciones[1], etc.

Por lo tanto, en el *diseño* de las instalaciones debemos tener en cuenta:

- Ajuste a «Normas de correcta fabricación».
- Equipos inmóviles de gran tamaño.
- Gran consumo de energía.
- Equipos y sistemas auxiliares.
- Estructura modular.
- Flexibilidad.
- Capacidad de ampliación.
- Producción lineal.
- Mínimo desplazamiento de personas, materiales y productos.
- Departamentos con subdepartamentos independientes.
- Instalaciones y acabados de calidad para minimizar costes de mantenimiento.

La necesidad de grandes inversiones para ajustarse a las necesidades técnicas obliga a las plantas de producción de medicamentos líquidos a mantenerse operativas el mayor tiempo posible, esto implica, si es viable, tener tres

[1]Para anillos de circulación se considera adecuada una sanitización con agua a 95 C durante 100 min.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

turnos al día, contratar fabricaciones a terceros y realizar el mantenimiento de equipos e instalaciones en períodos vacacionales.

En la fabricación industrial de formulaciones líquidas se producen las siguientes fases:

1. *Aprovisionamiento de materias primas:* este tipo de formulaciones requiere una gran cantidad de materias primas y material de acondicionamiento, lo que hace que las instalaciones de almacenamiento y distribución sean de un tamaño considerable.
2. *Pesada de componentes:* los equipos de pesada han de ser adecuados para pesar escalas de pesos muy diferentes. Se ha de considerar, además, que algunos componentes son sólidos, pero otros son líquidos o semisólidos, y que en ocasiones se trabaja con productos de viscosidad elevada que son difíciles de pesar o medir con precisión.
3. *Elaboración de la formulación propiamente dicha mediante disolución, suspensión o emulsificación.* Todos los aspectos críticos que se han abordado en otros capítulos de esta obra son de aplicación en este apartado. En la tabla 33.3 se recogen, a modo de ejemplo, algunos de estos parámetros críticos a evaluar durante la fabricación de disoluciones.
4. *Ajuste del pH:* como ya se ya comentado, se ha de ir ajustando el pH de la formulación durante la fabricación para lograr la completa disolución de todos los componentes, y al final se ha de ajustar el pH al de máxima estabilidad de esta.
5. *Enrase*: dado los grandes equipos empleados en las áreas de fabricación, el enrase a nivel industrial se puede llevar a cabo por escalas que existen en los tanques de producción o mediante células de carga acopladas a las bases de los reactores.
6. *Filtración:* durante el desarrollo de la formulación se ha de tener en cuenta la naturaleza y el volumen de líquido a filtrar, el grado de filtración necesario, los equipos de filtración disponibles, tipo de filtro, etc. Se ha de considerar, además, que la filtración puede afectar al pH de la formulación, por lo que este parámetro deberá ser monitorizado durante esta fase. Lo normal en esta fase es transferir la totalidad de la formulación desde el reactor de fabricación a depósitos de almacenamiento conectados mediante un sistema de conducciones a las líneas de acondicionamiento.
7. *Acondicionamiento primario:* es el paso limitante de la fabricación. En la figura 33.2 se describen, de manera esquemática, las fases principales de un proceso de acondicionamiento primario. El tiempo y la necesidad de maquinaria y su complejidad varía notablemente en función del producto que estemos elaborando. En general, los equipos han de ser lo suficientemente versátiles como para dosificar con la precisión requerida formulaciones de viscosidad diversa, volúmenes diferentes, formatos, etc. En la industria farmacéutica, debido a los rigurosos requisitos de precisión en la dosificación, es frecuente recurrir a dosificadoras de pistón de cabezal cerámico, que son las dosificadoras más exactas en la

TABLA 33.3 Parámetros críticos a evaluar durante las fases de disolución, filtración y dosificación de la fabricación industrial de soluciones líquidas orales

Fases	Parámetros críticos
Disolución	• Sistema de agitación • Orden y velocidad de adición de componentes • Tiempo y velocidad de agitación • Temperatura de la disolución • Restricciones de luz y/o oxígeno • Control de vacío • Control de disolución de componentes
Filtración	• Integridad del sistema de filtración • Presión • Variación de propiedades organolépticas • pH • Viscosidad • Índice de refracción
Acondicionamiento	• Uniformidad de volumen de dosificación • Peso • Hermeticidad • Claridad • Índice de refracción • Control de material impreso • Control de lote/fecha de caducidad

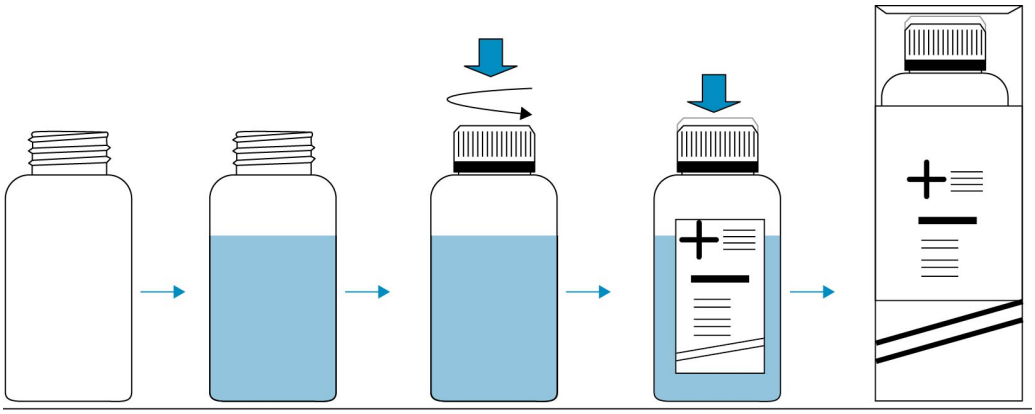


FIGURA 33.2 Secuencia de algunas de las fases más significativas del acondicionamiento de una formulación líquida.

actualidad. Lo habitual en las fábricas es especializar líneas de acondicionamiento a un formato determinado sujeto a pequeñas variaciones y mantener líneas trabajando en paralelo.

8. *Acondicionamiento secundario:* en esta fase, al envase ya etiquetado y dispuesto en su cartonaje, y junto al prospecto, se le pueden incorporar diferentes tipos de accesorios, como pueden ser cubiletes graduados, jeringas, etc.
9. *Liberación de lote.*

JARABES: ELABORACIÓN Y CONTROL

La Real Farmacopea Española define los jarabes como preparaciones acuosas caracterizadas por un sabor dulce y una consistencia viscosa, y que pueden contener sacarosa a una concentración de al menos 45% m/m. Su sabor dulce se puede obtener también utilizando otros polioles o agentes edulcorantes. Los jarabes contienen normalmente otros agentes aromatizantes o saporíferos. Añade que cada dosis de un envase multidosis se administra por medio de un dispositivo apropiado que permita medir el volumen prescrito, y que el dispositivo es generalmente una cuchara o cubilete para volúmenes de 5 mL o sus múltiplos.

Los jarabes pueden agruparse en medicamentosos o no medicamentosos, esto es que sirvan de vehículos de soluciones o suspensiones extemporáneas, bases de preparación de jarabes medicamentosos o bien correctores organolépticos de otros preparados. Para ello se encuentran comercializados diferentes tipos de jarabes, como pueden ser el jarabe simple, a base de azúcar (sacarosa al 64% p/p), jarabes con otros azúcares (glucosa al 33%, azúcar invertido, sorbitol al 70%, entre otros) o jarabes aromáticos (cerezas, naranjas dulces, etc.).

La elevada concentración de sacarosa en el jarabe simple le proporciona a este unas propiedades organolépticas características en cuanto a su poder edulcorante, densidad, palatabilidad y capacidad para enmascarar sabores desagradables, fundamentalmente amargos y salados. El hecho de tratarse de una concentración inferior a la de saturación[2] hace que siempre se aconseje incorporar conservantes, como los derivados del parabeno. Por otra parte, también se aconseja incorporar otro tipo de azúcares para evitar la cristalización de la sacarosa y modificar así ligeramente las características de solubilidad del resto de componentes de la formulación. En este sentido cabe destacar que la constante dieléctrica del jarabe simple es inferior a la del agua, motivo por el cual se ve favorecida la disolución de numerosos elementos de la formulación.

El jarabe simple se puede preparar en frío o en caliente. El calor favorece la disolución de la sacarosa, y, por lo tanto, el proceso es mucho más rápido. Sin embargo, el calor también favorece

[2]La sacarosa se considera que está a saturación a una concentración del 65% p/p.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

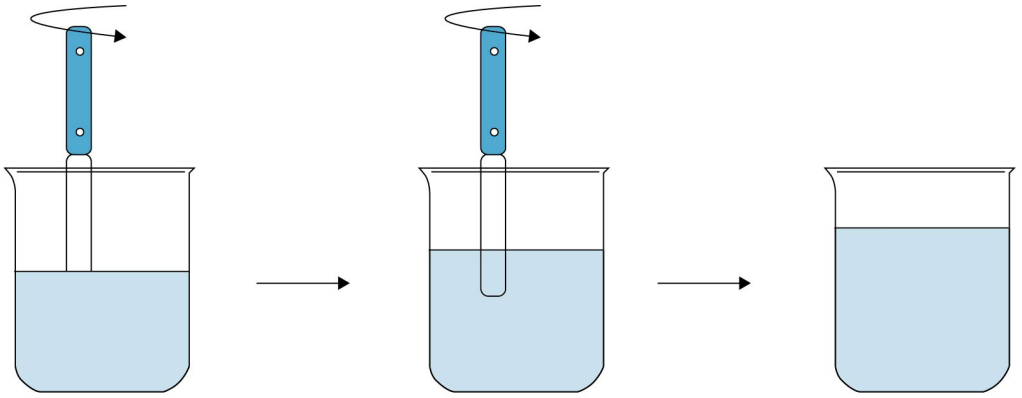


FIGURA 33.3 Esquema de la fabricación oficinal en frío de un jarabe simple.

la rotura de la molécula de sacarosa en sus componentes, y, por lo tanto, la aparición de pardeamientos en el jarabe final, lo cual hace que se modifiquen notablemente las propiedades de este jarabe.

A nivel oficinal tenemos tres posibilidades para elaborar jarabe simple: por agitación mecánica en frío, por percolación o en caliente. En la figura 33.3 se describe la técnica adecuada para elaborar jarabe simple en frío; para ello, sobre la totalidad del azúcar se incorpora con agitación lenta una fracción de agua suficiente para humectar la sacarosa. Una vez humectada, se incorporarían poco a poco fracciones sucesivas de agua hasta lograr la disolución completa del producto sólido. Por su parte, la elaboración de jarabe simple por percolación consiste en colocar la totalidad del azúcar[3] sobre un dispositivo adecuado que permita ir añadiendo alícuotas de agua y recoger por la parte inferior el jarabe simple (fig. 33.4). Por esta técnica se obtiene un jarabe simple de unas propiedades organolépticas excelentes y de manera relativamente rápida. Por último, para elaborar jarabe simple en caliente se incorpora, poco a poco y en continua agitación, el azúcar sobre el agua; se aconseja trabajar en baño maría para controlar en todo momento la temperatura (fig. 33.5). Aun así, es frecuente tener que incorporar agua al final para adecuar la densidad del producto final como consecuencia de evaporaciones durante el proceso.

Por su parte, a escala industrial el jarabe simple se fabrica por percolación en frío, en un equipo denominado «sacarolizador», o en caliente, empleando reactores con camisa calefactora y sistemas de rodetes de palas (fig. 33.6). El sacarolizador (fig. 33.7) puede describirse como un tanque de acero inoxidable calidad farmacéutica dividido en dos cámaras por un dispositivo que permite clarificar la solución obtenida. En el interior de la cámara superior se incluye un cilindro de acero limitado en su parte inferior por una malla sobre la que se dispone un exceso de azúcar, y por la parte superior del cilindro se va añadiendo el agua pulverizada. En la cámara inferior del equipo se recoge el jarabe. En el momento en que se alcanza la densidad adecuada, el densímetro envía una señal a la válvula de descarga del equipo para permitir la salida del producto final. El equipo es capaz de producir en continuo, con unas paradas de mantenimiento muy reducidas.

Como se ha comentado anteriormente, la sacarosa se encuentra prácticamente a saturación en el jarabe simple, y en esta concentración mantiene sus propiedades. Esto hace que se trate de un sistema muy delicado y que deban

[3]Es aconsejable emplear una sacarosa de un tamaño de partícula elevado para evitar que se disuelva parcialmente el azúcar y se forme una torta que no permita el paso de filtrado.

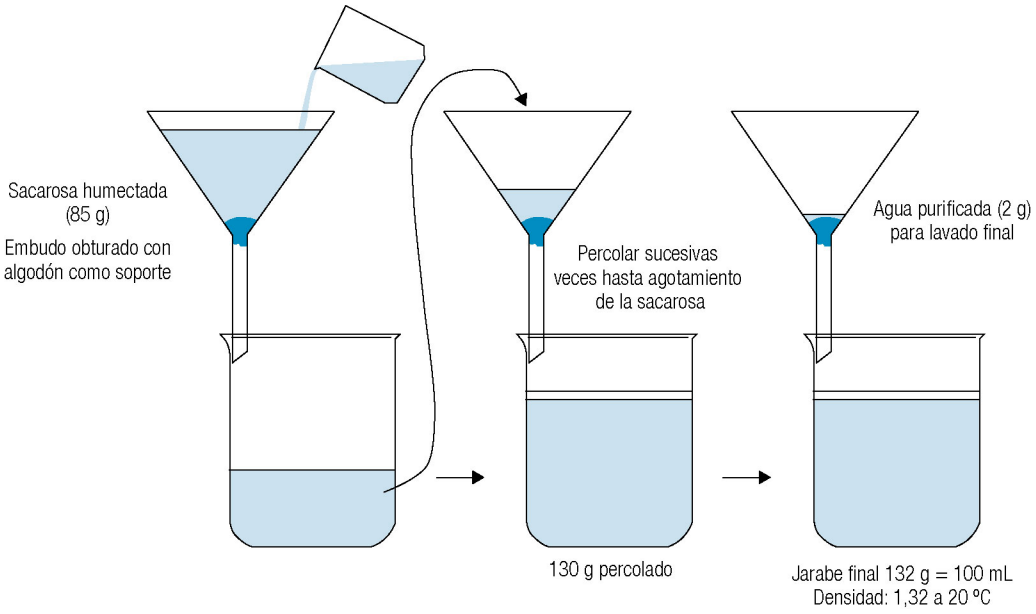


FIGURA 33.4 Esquema de la fabricación oficinal en frío por percolación de un jarabe simple.

considerarse ciertos recursos galénicos para mantener una estabilidad adecuada. De esta manera, la temperatura sería un factor crítico en la elaboración y almacenamiento de los jarabes, ya que, si durante la fabricación se eleva ligeramente, se pueden producir condensaciones parciales en las superficies internas de los tapones que permitan la aparición de soluciones azucaradas no saturadas ideales para el desarrollo microbiano. Otro problema relacionado sería que la temperatura descendiera lo suficiente durante el almacenamiento como para modificar la solubilidad de la sacarosa, y que esta cristalice. Por ello, es frecuente sustituir durante la fabricación cierta

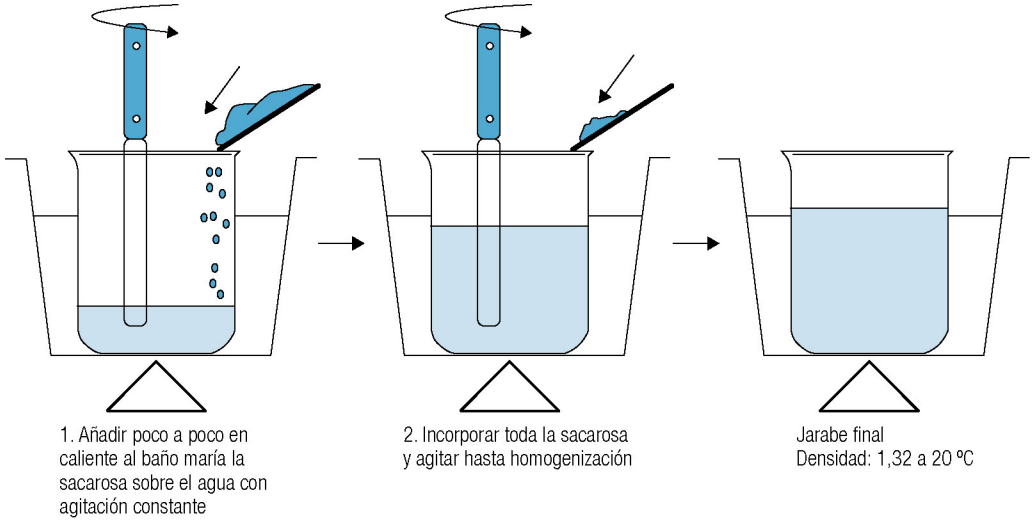


FIGURA 33.5 Esquema de la fabricación oficinal en caliente de un jarabe simple.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

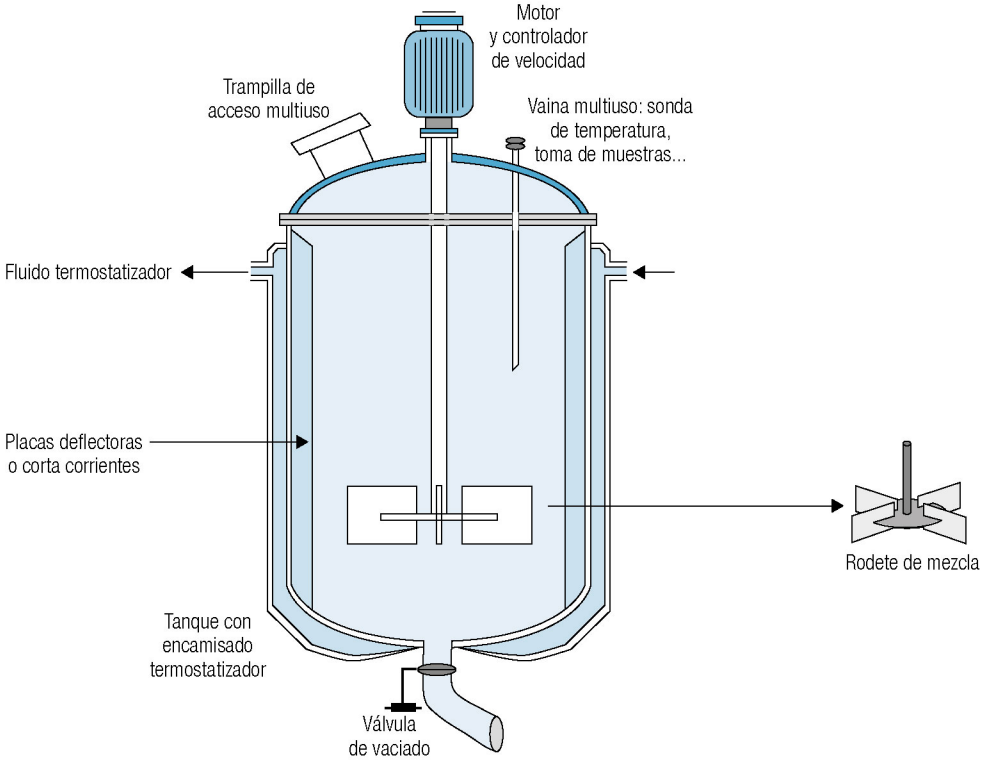


FIGURA 33.6 Esquema de la fabricación industrial en caliente de un jarabe simple.

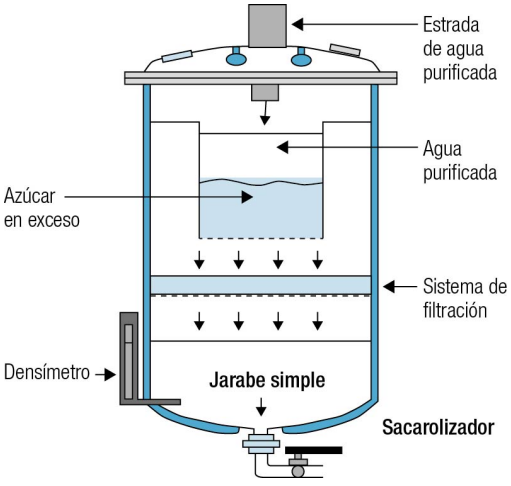


FIGURA 33.7 Esquema de la fabricación industrial en frío por percolación en un sacarolizador de un jarabe simple.

cantidad de azúcar por otros polioles o por azúcar invertido. La luz también puede acelerar la descomposición del jarabe simple, por lo que normalmente se acondiciona en envases topacio.

Los jarabes deben cumplir con una serie de especificaciones, además de cumplir con los ensayos de control de las soluciones líquidas orales descritos en la Real Farmacopea Española. Para ello, en jarabes es necesario, además, realizar los siguientes ensayos:

- *Densidad:* para el jarabe simple la especificación sería 1,32 g/cc a 20 °C[4] y 1,26 g/cc a 105 °C (punto de ebullición).
- *Viscosidad:* 190 cP a 20 °C en el caso del jarabe simple.
- *Sacarosa y azúcar invertido:* puede realizarse mediante la determinación de azúcares reductores por el método de Fehling o por

[4]A 20 C la densidad del jarabe simple sería de 1,31 g/cc si la concentración de sacarosa es del 63%, y 1,33 g/cc para un 66%.

polarimetría. En ambos métodos se determina, en primer lugar, la cantidad inicial de azúcar invertido del jarabe. Posteriormente, se realiza una hidrólisis completa de la muestra y se determina la cantidad total de azúcar invertido. Por diferencia se obtendría la cantidad de sacarosa.

- *Otros componentes y adulterantes:* se debe cuantificar la presencia de edulcorantes, viscosizantes, conservantes, etc., que pueda contener el jarabe simple.

ENSAYOS DE CONTROL DE FORMAS LÍQUIDAS ORALES

En fábrica se llevan a cabo una serie de controles no preceptivos que sirven para verificar que el proceso de elaboración de las diferentes formulaciones se está desarrollando correctamente. De esta manera, el aspecto general del preparado en cuanto a color, olor, turbidez, presencia de partículas en suspensión, etc., se muestra como un recurso muy útil para verificar subjetivamente el proceso. También es frecuente determinar en los reactores de producción o en los depósitos de almacenamiento la evolución del pH de la formulación, su densidad, e incluso hoy en día es posible monitorizar mediante la incorporación de sondas en línea la concentración de componentes críticos, como el fármaco o el conservante. Es muy importante verificar en fábrica que la dosificación se está llevando a cabo de manera correcta, para ello las dosificadoras incorporan balanzas capaces de detectar gravimétricamente pequeñas variaciones.

Una vez terminado el proceso de fabricación es necesario llevar a cabo los ensayos necesarios para garantizar la calidad del producto final. Para ello Control de Calidad realiza ensayos específicos desarrollados por el propio laboratorio y ensayos obligatorios por la normativa correspondiente. En primer lugar, se evaluaría el aspecto general del envase y de la formulación para detectar defectos en el acondicionamiento tanto primario como secundario, partículas en suspensión, etc. En el caso de los jarabes es fundamental el control de la densidad, como ya se ha indicado anteriormente, aunque este ensayo también se lleva a cabo de rutina en la mayoría de formulaciones líquidas. La viscosidad también aporta mucha información sobre el estado de la formulación, especialmente en preparados con cierta consistencia. Es necesario verificar también el pH de la formulación, puesto que, como se ha indicado anteriormente, este es un parámetro crítico en la estabilidad de la formulación. En este tipo de formulaciones también se lleva a cabo un análisis cuali y cuantitativo de los colorantes, de los conservantes y, por supuesto, del fármaco. La farmacopea indica, además, que es obligatorio que este tipo de formulaciones satisfagan los siguientes ensayos:

1. *Uniformidad de contenido (2.9.6)*. Las preparaciones unidosis, que son suspensiones, satisfacen el siguiente ensayo. Se seleccionan al azar 10 unidades, se vacían y se valora su contenido individual por un método analítico adecuado, determinándose el valor medio. El ensayo es satisfactorio si como máximo un envase posee un contenido superior al ±15%, pero ninguno está fuera del intervalo ±25%. Si como máximo 3 unidades se encuentran en el intervalo ±15-± 25%, se valorarían 20 unidades más, y se calcularía el valor medio de las 30 unidades ensayadas. En este caso se aceptaría que de los 30 envases, tres estuviesen en el ±15-± 25%.
2. *Uniformidad de masa de las preparaciones unidosis.* Este ensayo es obligatorio sólo para formulaciones tipo solución o emulsión. Para ello se pesa individualmente el contenido de 20 envases, una vez vaciados tanto como sea posible, y se determina la masa media. Como máximo dos de las masas individuales se desvían más del 10% de la masa media, y ninguna se desvía más del 20%.
3. *Uniformidad de masa de las preparaciones multidosis (2.9.27)*. Pesar individualmente 20 dosis tomadas al azar de uno o más envases con el medidor que se proporciona y determinar las masas individuales y el valor medio. Se acepta el ensayo si como máximo 2 dosis se desvían más del 10% del peso medio y ninguna se desvía más del 20% del peso medio.
4. *Masa o volumen extraíble (2.9.28)*. Las preparaciones líquidas para uso oral suministradas en envases unidosis han de satisfacer el ensayo. Para ello se vacía lo más completamente posible el contenido de un envase y se determina la masa o el volumen del contenido. El ensayo es positivo si la cantidad resultante no es inferior a la declarada en la etiqueta.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

5. *Dosis y uniformidad de dosis de las gotas orales.* Introducir en una probeta graduada apropiada, con el cuentagotas o cualquier otro dispositivo de medida que se dispense al paciente, el número de gotas habitualmente prescrito para una dosis. Verificar que la velocidad de goteo no supera 2 gotas por segundo. Pesar el líquido, añadir otra dosis, pesar de nuevo y repetir la adición y la pesada hasta obtener un total de 10 masas. El ensayo se considera satisfactorio si ninguna de las masas individuales se desvía más del 10% de la masa media y el total de las 10 masas no difiere más del 15% de la masa nominal de 10 dosis.

6. *Calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas (5.1.4).* Las formulaciones orales líquidas se encuentran en la categoría 3 de la Real Farmacopea Española, por lo que las especificaciones que deberían cumplir serían las siguientes:
   - **a.** Máximo 10^3 UFC aerobios y 10^2 hongos/g o mL.
   - **b.** Máximo 10^2/g o mL enterobacterias y otras bacterias gramnegativas.
   - **c.** Ausencia de *Salmonella* (10 g o 10 mL).
   - **d.** Ausencia de *Escherichia coli* (1 g o 1 mL).
   - **e.** Ausencia de *Staphylococcus aureus* (1 g o 1 mL).

CAPÍTULO 34

Formas de administración parenteral

Gema Julia Muñoz de Mier y M. Carmen Lozano Estevan

INTRODUCCIÓN

En 1616 Harvey describió la circulación sanguínea, dando lugar a una nueva forma de administración de fármacos: parenteral.

Surgen problemas de esterilidad y otra serie de condicionantes que dan lugar a reacciones indeseables y efectos adversos graves, por lo que se desaconseja esta vía de administración. Con el descubrimiento de la esterilización por Pasteur en el siglo XIX vuelve el uso de esta vía, y es en el siglo XX cuando sufre un desarrollo profundo, se estudian los pirógenos, evolucionan los envases (ampollas) y aparecen jeringas con émbolos indispensables para esta vía.

DEFINICIÓN

Los preparados para administración parenteral son formulaciones estériles acondicionadas en un envase apropiado y destinadas a ser inyectadas, implantadas o administradas por perfusión en el cuerpo humano. Estas preparaciones pueden ser soluciones y suspensiones en agua u otro vehículo apropiado, emulsiones acuosas u oleosas, polvos secos e implantes.

CLASIFICACIÓN

Estas preparaciones se clasifican según su forma farmacéutica, siendo las más representativas las que se exponen a continuación:

Preparaciones inyectables de pequeño volumen

Son preparaciones de pequeño volumen del principio activo disuelto (solución), emulsionado (emulsión) o disperso (dispersión) en agua o en un líquido no acuoso apropiado.

Preparaciones inyectables para perfusión intravenosa

Son soluciones o emulsiones acuosas de gran volumen, exentas de pirógenos, estériles e isotónicas con respecto a la sangre. No se les añade conservante, ya que por su gran volumen requieren gran cantidad de este y resultaría tóxico.

Preparaciones para diluir previamente a la administración parenteral

Soluciones concentradas y estériles destinadas a ser inyectadas o administradas por perfusión tras ser diluidas en un líquido apropiado antes de su administración.

Polvo para preparaciones inyectables extemporáneas

Son sustancias sólidas, estériles, dosificadas y acondicionadas en recipientes definidos tras desecación y que en el momento de su administración deben mezclarse con un volumen definido del vehículo apropiado, dando lugar a soluciones o suspensiones uniformes que cumplan con los requisitos de los inyectables. Se justifica esta forma farmacéutica en aquellos casos de inestabilidad del principio activo en solución o en medio acuoso.

Los polvos más empleados son los obtenidos por liofilización, porque son fácilmente reconstituibles.

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

Implantes o *pellets*

Son pequeños comprimidos estériles de tamaño pequeño y forma cilíndrica, apropiada para su implantación subcutánea. Una vez depositados bajo la piel, se disuelven lentamente, liberando el principio activo de forma continuada durante un período de tiempo prolongado.

VENTAJAS E INCONVENIENTES

Ventajas

- El efecto de las formas parenterales es inmediato o instantáneo.
- Con este tipo de formas se permite la administración de un principio activo que no se absorbe por la mucosa gástrica e intestinal o que presenta efecto de primer paso importante.
- Se pueden utilizar como alternativa para administrar fármacos con efectos nocivos sobre el tracto gastrointestinal.
- Con este tipo de formas se asegura la absorción íntegra de dosis.
- Se pueden utilizar como alternativa cuando no pueden ser utilizadas otras vías, porque el paciente no coopere o por vómitos, obstrucción, etc.
- Se puede conseguir una acción terapéutica localizada.
- Se obtienen concentraciones plasmáticas predeterminadas y constantes en el tiempo durante períodos prolongados.
- Permite controlar algún parámetro farmacocinético (tiempo de inicio de la acción, concentración en distintos tejidos, velocidad de eliminación).
- Es posible la liberación retardada o prolongada de los principios activos a partir del punto de inyección, por ejemplo sustituyendo una solución acuosa por una oleosa, en el caso de que el principio activo sea liposoluble.

Inconvenientes

- Se necesita para su administración material y equipos muy específicos, así como personal manipulador competente.
- Su administración puede producir efectos dolorosos, lo que provoca rechazo.
- Elevados costes por personal, equipos y material.
- Una vez administrado no se puede retirar.

VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

Las tres vías principales para administración de preparaciones inyectables son la intravenosa (i.v.), la subcutánea (s.c) y la intramuscular (i.m.). Existen otras vías menos utilizadas y que se reservan para patologías especiales o para obtener efectos localizados (fig. 34.1).

Vía intravenosa

La preparación se inyecta directamente en una vena, así el principio activo que es administrado

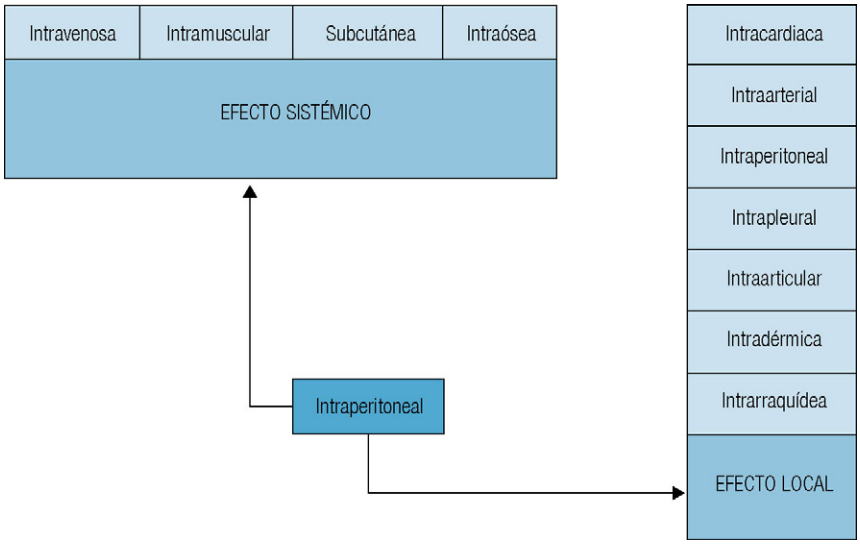


FIGURA 34.1 Vías de administración parenteral.

en el torrente circulatorio no tiene que absorberse, esto permite obtener un efecto terapéutico muy rápido y concentraciones plasmáticas exactas. Ideal para situaciones de emergencia, el inconveniente es que una vez administrado, si hay reacción adversa, no puede retirarse.

Las venas más idóneas para esta vía son las de la región antecubital (frente al codo), son anchas y superficiales.

Los preparados son en forma de solución acuosa o de emulsión de aceite en agua (o/w).

Vía intramuscular

La biodisponibilidad del fármaco va a depender de distintos factores (vascularización de la zona de inyección, grado de ionización y liposolubilidad del fármaco, volumen de inyección, etc.). La preparación se inyecta en el interior de los músculos esqueléticos lo más alejado de los nervios y vasos sanguíneos. El efecto es menos rápido, pero más duradero que la vía intravenosa. El depósito formado del fármaco en el lugar de administración debe absorberse antes de llegar al torrente circulatorio, la velocidad de absorción puede variar dependiendo del tipo de preparación (solución más rápida que suspensión o emulsión, acuosa más rápida que oleosa).

En adultos se inyecta en el cuadrante superior de la región glútea y en los niños en los músculos deltoides del brazo o los músculos del muslo.

Las preparaciones pueden ser soluciones acuosas u oleosas, emulsiones o suspensiones.

Vía intraarterial

Se utiliza en el tratamiento quimioterapéutico de determinados cánceres; permite obtener una máxima concentración del fármaco en la zona tumoral, con unos mínimos efectos sistémicos.

Vía subcutánea

La inyección se efectúa en el tejido subcutáneo. El efecto es más lento que las dos vías anteriores, la absorción del fármaco es más lenta por estar menos vascularizado este tejido.

Se inyecta en el espacio intersticial de los tejidos de la parte superior del brazo, la superficie anterior del muslo y en la porción inferior del abdomen.

REQUISITOS

Las preparaciones inyectables para que puedan ser toleradas por el organismo, deben estar lo más adaptadas a las condiciones fisiológicas de la sangre y de los tejidos, por ser ahí donde se depositan directamente. Por lo tanto, deben cumplir una serie de requisitos, definidos a continuación.

Limpidez

Es la ausencia de partículas en suspensión, sólo se aplica al preparado tipo solución. En la práctica este control es muy complejo, ya que depende del sistema óptico utilizado para la detección de las partículas (el número de partículas detectadas aumenta con el perfeccionamiento del método).

El ensayo se lleva a cabo por personal especializado, consiste en iluminar con una fuente de luz el envase y, mediante un examen visual, observar la limpidez, el color, etc. (el tamaño límite de partículas que se pueden detectar es de 50 μm).

Se realiza siempre al final de la preparación y con el 100% de los envases.

Además, deben tomarse al azar algunos recipientes y se les hace un control más profundo (para partículas de tamaño inferior a 50 μm). Para ello se recogen las partículas en un filtro y se examinan al microscopio, así se puede observar el tamaño y número de las partículas contaminantes.

Neutralidad

El pH de la preparación debe ser óptimo desde el punto de vista de la actividad y estabilidad del fármaco y de la tolerancia biológica.

El pH de la sangre, linfa y líquido cefalorraquídeo es neutro (7,40). Si el preparado tiene un pH cercano a la neutralidad, será mejor tolerado por el organismo. Aunque la sangre y los tejidos tienen poder tampón y toleran inyectables con pH muy desviado de la neutralidad, estos son más dolorosos y pueden producir lesiones en algunos tejidos, por lo que conviene ajustarlos siempre que no se vea afectada la estabilidad, conservación y actividad del preparado. Hay fármacos que son inestables o que son menos activos a determinados pH. Para cada fármaco hay que hacer un estudio del pH más adecuado. Las sustancias a emplear para ajustar pH son ácidos y bases, evitando el uso de preparaciones tamponadas, salvo en casos extremos en que el intervalo de estabilidad es muy pequeño (siempre tampón débil y a baja concentración). En

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

casos de inestabilidad total queda la alternativa de preparar polvo estéril a disolver en el momento del empleo. En preparados de gran volumen conviene evitar el uso de tampones.

Se utilizan métodos clásicos: pH-metro, reactivos coloreados. La medida se hace antes y después de filtrar o esterilizar por calor, ya que puede sufrir modificaciones con estas operaciones.

Isotonía

Las soluciones que tienen la misma presión osmótica que los fluidos biológicos se llaman «soluciones isotónicas».

Las preparaciones inyectables deben ser isotónicas. Si la solución es hipotónica, el eritrocito admite agua plasmática en su interior para compensar este desequilibrio osmótico, llegando a producir hemólisis (ruptura de la célula). Si por el contrario es hipertónica, se produce el efecto contrario, el eritrocito pierde agua (sale líquido del interior de la célula al exterior), produciéndose la plasmólisis.

Si se administra una solución hipotónica por vía intramuscular o subcutánea se produce una reabsorción masiva de agua en los tejidos para equilibrar la presión osmótica, aumentando así la concentración del fármaco en el punto de administración. Ocurre lo contrario si se administra una solución hipertónica.

Estudios fisicoquímicos nos pueden conducir a obtener preparaciones que pueden tener la misma presión osmótica que el plasma, pero luego comportarse como hipotónica. Ocurre cuando algún soluto empleado tiene la capacidad de atravesar la membrana celular de los eritrocitos modificando la tonicidad y dando lugar a una pérdida de presión osmótica del preparado. Un ejemplo es la urea o el ácido ascórbico, que atraviesan la membrana del eritrocito y aumentan la concentración de soluto dentro de este, comportándose como una solución hipotónica (cuadro 34.1). Por esto es conveniente hacer estudios biológicos, además de fisicoquímicos, de la tonicidad o presión osmótica *in vivo* e *in vitro* siempre que trabajemos con formulaciones de sustancias cuya tonicidad sea desconocida.

La transformación de un inyectable en una solución isotónica se hace por dos sistemas: sistemas fisicoquímicos, son los más precisos para determinar cuantitativamente la obtención de soluciones isotónicas, y sistemas biológicos, son menos precisos cuantitativamente, pero son buenos métodos test finales para comprobar que la solución es isotónica.

CUADRO 34.1 Sustancias que no influyen en la tonicidad de inyectables

- Amonio cloruro
- Isoniazida
- Ácido cítrico
- Etanol
- Nicotinamida
- Tiamina clorhidrato
- Ácido ascórbico
- Procaína clorhidrato
- Efedrina clorhidrato
- Ácido bórico
- Pilocarpina clorhidrato
- Carbonato sódico
- Adrenalina bitartrato
- Propilenglicol

MÉTODOS FISICOQUÍMICOS

Método basado en el descenso crioscópico

La presencia de sales en una solución da lugar a una disminución de su punto de congelación. Este descenso depende de la concentración de solutos disueltos.

El valor del descenso crioscópico del plasma es $-0{,}52\ ^\circ C$ con respecto al agua. Para que el preparado sea isoosmótico con el plasma, el descenso crioscópico de este debe ser el mismo que el del plasma, y equivale a una disolución acuosa de NaCl de 0,9%:

$$El\,\Delta T_{plasma} = \Delta T_{inyectable} = 0,52^\circ C$$

El descenso crioscópico del inyectable será la suma de los descensos que producen cada uno de los componentes del inyectable:

$$\Delta T_{inyectable} = (\Delta T)_1 + (\Delta T)_2 = 0,52^\circ C$$

Los valores de ΔT se extraen de tablas que indican el descenso crioscópico que se produce en una solución del componente considerado al 1% p/v (tabla 34.1).

TABLA 34.1 Valores de Δ de fármacos para la concentración de 1 g/100 ml

Fármaco	Δ
Adrenalina bitartrato	0,1
Etilmorfina clorhidrato	0,092
Benzilpenicilina sódica	0,1
Ácido bórico	0,283
Efedrina clorhidrato	0,165
Homatropina clorhidrato	0,097
Pilocarpina clorhidrato	0,130
Oxitetraciclina clorhidrato	0,075
Tetracaína clorhidrato	0,124
Procaína clorhidrato	0,122
Resorcina	0,161
Nitrato de plata	0,190
Sulfato de cinc	0,083
Sodio bicarbonato	0,380
Sodio yoduro	0.248
Sodio citrato	0,178
Sodio cloruro	0,576
Sodio acetato	0,260
Citrato potasio	0,178
Cloruro potasio	0,439
Yoduro potasio	0,210

Método basado en la determinación de la concentración molecular

La disminución del punto de congelación se puede expresar:

$$\Delta T = K \times m$$

El descenso crioscópico depende de una concentración molar (m) y de una constante crioscópica (K). Cada vehículo tiene un valor de K, para el agua, vehículo de la mayoría de los inyectables, K = −1,86 °C.

En electrólitos existe una modificación de la ecuación:

$$\Delta T = K \times m \times i$$

donde: *i* es el coeficiente de disociación de la sustancia. Expresa el número de entidades individuales en la solución (moléculas ionizadas y no ionizadas).

Como unidades de concentración se utiliza osmol, que expresan la relación peso/peso entre las partículas osmóticamente activas disueltas y el disolvente. En una disolución si la disociación del soluto es total, i = 2. Si el soluto es un no electrólito (no se disocia), i = 1. En este caso la osmolalidad coincide con la molalidad. En caso de una solución de un electrólito («i» distinta de la unidad) la osmolalidad será la molalidad multiplicada por el coeficiente de disociación del electrólito.

En la práctica se dispone de tablas que dan el valor de «i» de cada sustancia. Para una nueva sustancia cuya «i» no se conoce, se calcula a partir del descenso crioscópico real de la solución y el descenso crioscópico teórico, considerando la sustancia no ionizada:

$$i = \Delta t_{real} / \Delta t_{teórico}$$

La osmolalidad del plasma será:

$$m = (0,52/1,86) = 0,281\ osmoles/kg\ disolvente$$

Se puede hablar de osmoles/litro u osmoles/100 ml, por lo tanto la concentración osmolar del plasma es de 0,028 osmoles/100 ml.

En las preparaciones inyectables la concentraciones empleadas de fármacos son muy pequeñas, por lo que se trata de soluciones hipotónicas a las que hay que añadir un agente isotonizante para obtener una formulación isoosmótica. Los gramos del isotonizante que hay que añadir se calculan de la siguiente manera:

$$0,28\ osmoles/l = g_{fármaco}/Pm_{fármaco} + g'_{isotonizante}/Pm'_{isotonizante}$$

Los gramos del fármaco (dosis) y los pesos moleculares son conocidos, siendo g' los gramos del isotonizante que habría que añadir a la solución para que sea isotónica con la sangre.

Método basado en el equivalente isotónico en cloruro sódico

Se utiliza el equivalente en NaCl (EI) como método de ajuste de la osmolaridad de los preparados inyectables. El equivalente en cloruro sódico es el peso de NaCl que produce el mismo ΔT que un gramo de la sustancia en un litro de disolución (gramos de NaCl que tienen el mismo efecto osmótico que 1 g de la sustancia considerada). Existen tablas con valores de EI en NaCl de cada sustancia (tabla 34.2).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 34.2 Equivalente en cloruro sódico para fármacos que se deban administrar en soluciones acuosas isotónicas a distintas concentraciones

Fármaco	0,50%	1%	2%	3%
Acriflavina sodio	0,1	0,1	0,09	0,09
Adrenalina ClH	0,3	0,27	0,24	0,22
Etanol	0,65	0,65	–	–
Alumbre de potasio	0,2	0,18	0,16	0,16
Aminofilina	0,18	0,17	–	–
Aminoacético ácido	0,42	0,42	0,41	–
Amonio cloruro	1,16	1,12	–	–
Amonio lactato	0,33	0,33	0,33	–
Amonio sulfato	0,55	0,55	–	–
Acetazolamida sodio	–	0,24	–	0,23

Método de la dilución

Consiste en calcular la cantidad de agua en la que hay que disolver la sustancia para obtener una solución isoosmótica. Para completar el volumen final, se añade una solución isotónica del producto isotonizante que se desee (p. ej., solución al 0,9% de NaCl). Muchos principios activos tienen calculados esos volúmenes de agua en unas tablas (tablas de Pedersen-Bjeergaard).

MÉTODOS BIOLÓGICOS: CONTROL DE ISOTONOCIDAD

Método del estudio hemolítico

Consiste en mezclar el inyectable con sangre humana desfibrilada, se centrifuga y se mide el color del sobrenadante en un colorímetro. La coloración es en función del grado de hemólisis. Como patrones se usan mezclas de la misma sangre y soluciones acuosas de NaCl en concentraciones entre 3,2 y 5,2% p/v.

Método del hematocrito

Consiste en medir el volumen ocupado por los hematíes, en relación a un control, una vez puesto en contacto con el inyectable. Si aumenta, la solución es hipotónica, y si disminuye, hipertónica.

Esterilidad

Se trata de un requisito obligatorio para todos los inyectables. La esterilización condiciona la tecnología de los inyectables, complica el proceso y encarece la producción.

Además de utilizar los distintos métodos de esterilización, se recomienda tener precauciones a la hora de su elaboración:

- Control riguroso de las condiciones de trabajo.
- El nivel de contaminación microbiana de las materias primas, equipo y material utilizado debe ser mínimo antes de la esterilización.
- Controles de presencia de microorganismos en la materia prima.
- Validar los procesos de esterilización.

Los métodos de esterilización utilizados para las formulaciones destinadas a la administración parenteral son: por calor húmedo, por calor seco, por óxido de etileno, por radiaciones y mediante filtración esterilizante.

MÉTODOS DE ESTERILIZACIÓN

Esterilización por calor

Los factores que influyen en este método son la temperatura utilizada, el tiempo de tratamiento, el medio en el que se encuentren, el pH de la preparación, la especie microbiana, su estado vegetativo o esporulado y el número inicial de gérmenes. Dos tipos:

1. *Esterilización por calor seco.* Los aparatos más utilizados son estufas y túneles de aire circulante.

   Se necesitan temperaturas de 180 °C durante 30 min, 170 °C durante 1 h (la tempera-

tura utilizada puede variar de manera que a menor temperatura empleada mayor tiempo de duración).

La destrucción de gérmenes se debe a un mecanismo de oxidación de los componentes celulares.

Este método se usa para esterilizar material de vidrio (ampollas, viales, frascos, etc.).

2. *Esterilización por calor húmedo.* El calor húmedo es más eficaz que el seco a igual temperatura, el efecto de una temperatura de 120 °C en presencia de vapor de agua es igual a una de 170 °C en atmósfera seca.

   El aparato utilizado es el autoclave. Es un recipiente cilíndrico de acero inoxidable en cuya parte inferior se deposita agua que genera, por calentamiento, vapor; lleva unas válvulas de escape de aire y vapor que se cierran cuando la temperatura llega a 100 °C (el sistema de calefacción es eléctrico y calienta el conjunto). Una vez finalizada la esterilización cuando el aparato comienza a enfriarse, se abren las válvulas para reducir la presión y eliminar el vapor de agua. El tiempo de esterilización es función de la temperatura de vapor de agua. A 115 °C dura unos 30 min; a 120 °C, 20 min, y a 135 °C, sólo 3 min. Hay que tener en cuenta que existe un tiempo de calentamiento hasta llegar a la temperatura de esterilización y un tiempo de enfriamiento. La Farmacopea Europea proporciona como método estándar para esterilizar en autoclave, 121 °C durante 15 min.

   La destrucción de los microorganismos es por coagulación de sus proteínas. Este método se usa para esterilizar el producto fabricado en el recipiente definitivo, excepto cuando principios activos y material de acondicionamiento no resistan estas condiciones. Esta técnica es de elección por su rapidez y su precio, y además no deja residuos tóxicos.

Esterilización por óxido de etileno

El óxido de etileno es letal para los microorganismos, reacciona con las moléculas proteicas bloqueando su metabolismo celular. Es un gas que es inflamable, por lo que no se usa puro, sino mezclado con dióxido de carbono. La esterilización se hace en cámaras estancas, pudiéndose trabajar tanto a presión atmosférica como en vacío. Penetra bien en los materiales a esterilizar, y luego es fácilmente eliminado, condición necesaria, ya que es un gas tóxico.

Se usa también para esterilizar productos en polvo, siempre que no reaccionen con el óxido de etileno.

Esterilización por radiaciones ionizantes

Se trata de radiaciones que ionizan y excitan a la molécula, dando lugar a reacciones químicas que producen efectos letales. Son eficaces a temperatura ambiente, lo cual supone una ventaja, pero se trata de un método caro, además, puede modificar las propiedades organolépticas del producto. Se pueden utilizar dos tipos de radiaciones: electromagnéticas y corpusculares.

Las electromagnéticas (partículas γ) son radiaciones producidas por los isótopos radiactivos Co^{60} y Cs^{137}, de gran poder esterilizante, pero muy penetrantes, por lo que suponen un peligro para el operador.

Las corpusculares (partículas β) son haces de electrones acelerados por aceleradores electrostáticos. Son de menor energía, pero se orientan muy bien (poseen carga), enfocándose hacia el material a esterilizar. Son menos penetrantes que las anteriores, por lo que son menos peligrosas para el operario.

Durante el proceso de esterilización la dosis de radiación ha de ser controlada regularmente y demostrarse que la dosis es eficaz y adecuada.

Filtración esterilizante

Es un proceso que separa físicamente los microorganismos de la solución, haciéndola pasar a través de un filtro.

Existen dos tipos de filtros: filtros de profundidad y filtros de membrana.

Los filtros de profundidad separan los microorganismos por adsorción o por atracción electrostática, tienen gran capacidad y pueden esterilizarse, pero tienen el inconveniente de que ceden fibras o partículas al líquido filtrado, por lo que es necesario después hacer una segunda filtración con el otro tipo de filtro (de membrana).

Las membranas filtrantes son muy finas, los microorganismos son retenidos porque actúan como tamices, y el tamaño de poro ejerce un papel muy importante. Se utilizan los de tamaño de poro de 0,22 μm. El inconveniente es que se puede colmatar rápidamente si la solución está muy contaminada. Lo mejor es hacer una primera filtración con los de profundidad y luego una segunda con las membranas.

Hay que hacer controles de los filtros que incluyen estudios de porosidad y caudal. Consiste

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

en filtrar una suspensión de *Pseudomonas diminuta*, el líquido una vez filtrado no debe dar lugar a desarrollo microbiano en medio de cultivo apropiado.

La solución filtrada debe ser recogida en condiciones asépticas en el envase definitivo previamente esterilizado.

Este método se aplica a las soluciones inyectables que no toleran el calor.

Esterilización con agentes químicos en solución

Se usa con dos objetivos, para esterilizar envases y material de acondicionamiento y como conservantes en viales multidosis para mantener las condiciones asépticas.

CONTROL DE ESTERILIDAD

Es el control más importante. Las farmacopeas dan indicaciones en cuanto a las fases que se deben seguir:

- *Toma de muestras.* La cantidad que se ha de tomar como muestra dependerá del método de esterilización y del tamaño del lote, se deben coger al azar y en distintas partes de la esterilización.
- *Prueba de esterilidad.* Se deben emplear pruebas bacteriológicas estandarizadas, fáciles de realizar y que proporcionen resultados fáciles de interpretar.
- *Medio de cultivo.* Recomienda el uso de tioglicolato fluido para bacterias y sabourand líquido para hongos. Los cultivos antes de ser usados se les someten a pruebas de esterilidad y de eficacia.

Test de siembra en medio de cultivo

Previo al test, se toman medidas que aseguren la ausencia de contaminación. Las ampollas, viales y tapones se limpian con agentes bactericidas antes de la toma de muestras para evitar la contaminación del contenido interior. Se extrae una cantidad adecuada del producto, se siembra en el medio de cultivo y se incuba a 35 °C 7 días bacterias y a 25 °C 10 días para hongos.

Técnica de la filtración a través de membrana

Indicada fundamentalmente para preparados de gran volumen. Siempre que sea posible se filtra todo el contenido del recipiente. Posteriormente se lava el filtro y se incuba el filtro y el líquido de lavado.

CONTROL DEL PROCESO DE ESTERILIZACIÓN

Generalmente se usan termómetros registradores de la temperatura que indican que se ha alcanzado la de esterilización. Existen otros indicadores o testigos de la esterilización de tipo biológico o químico.

Control biológico

Los testigos biológicos son dispositivos inoculados con esporas de microorganismos. Su función es controlar la homogeneidad de la operación en las distintas zonas de carga y se sitúan donde se supone que es más difícil la esterilización.

Control químico

Los indicadores químicos son ampollas que contienen una sustancia de punto de fusión definido y una pequeña cantidad de colorante. Cuando esta sustancia funde se colorea al mezclarse con el colorante. El inconveniente es que sabemos la temperatura que se ha alcanzado, pero no nos dice el tiempo que se ha mantenido a esa temperatura.

También existen tiras de papel que se colorean al alcanzar determinadas temperaturas.

Apirogeneidad

Los pirógenos son sustancias que una vez inyectadas por vía parenteral producen fiebre, acompañada de escalofríos, disneas, aceleración del pulso, cefaleas y mialgias, vómitos y en cuadros más intensivos puede llegarse incluso hasta la muerte. La gravedad es directamente proporcional al volumen inyectado (especial cuidado en inyectables de gran volumen). La naturaleza de los pirógenos es muy variada, pero los responsables de los accidentes pirogénicos en los tratamientos por vía parenteral son los procedentes del metabolismo bacteriano. Se trata de lipopolisacáridos de la pared celular de las bacterias gramnegativas, son moléculas de alto peso molecular (144 Da) que tienden a formar polímeros. Actúan a dosis muy bajas, del orden del µg. Son sustancias solubles termoestables (resisten a la esterilización en autoclave) y filtrables en la mayoría de los filtros. Se hidrolizan con ácidos y se destruyen con agentes oxidantes. Se pueden adsorber por carbón activo, amianto y resinas de cambio iónico.

Por ser sustancias que proceden de bacterias, una solución que haya estado contaminada por gérmenes en principio va a contener pirógenos. La esterilización elimina bacterias, pero no necesariamente pirógenos.

Es más complicado eliminar pirógenos de una solución inyectable que evitarlo durante la preparación.

Las fuentes de pirógenos pueden encontrarse en:

1. *Vehículo:* para eliminarlos del agua hay que tratarlo. La destilación es el mejor sistema para eliminarlos.
2. *Materia prima*: se la somete a temperaturas muy altas 250 °C durante 45 min o más tiempo a temperaturas un poco más bajas (siempre que el producto tolere estas temperaturas), o por recristalizaciones en un agua apirógena.
3. *Envases:* el recipiente generalmente es de vidrio y lo mejor es usar procedimientos agresivos, con ácidos o bases, y luego enjuagarlos con agua apirógena, o bien someterlos a temperaturas muy altas durante mucho tiempo.

Para eliminar pirógenos hay muchos métodos:

- *Por filtración* (el más utilizado): los pirógenos son retenidos por filtros de profundidad o membranas de ultrafiltración que separan las grandes moléculas orgánicas.
- *Por adsorción:* utilizando sustancias como el carbón activo con la precaución de no adsorber moléculas con gran peso molecular.
- *Otros:* con sustancias oxidantes, como hipocloritos y agua oxigenada; electroósmosis; altas variaciones de pH; incremento de la temperatura; cromatografía en columna usando dextranos.

La eliminación de pirógenos no es posible cuando el preparado ya ha sido envasado.

CONTROLES DE PIRÓGENOS

Método leucocitario

Se basa en el principio de que las soluciones con pirógenos producen leucopenias. El ensayo se realiza con conejos. Consiste en hacer un recuento de la tasa de leucocitos en un conejo, en condiciones de reposo y a temperatura ambiente, el número de leucocitos de un conejo es de 13.000/ml. Los pirógenos producen descenso en el recuento. Tras la inyección de la solución se hacen extracciones seriadas, y se observa la tasa de leucocitos, si es pirógena puede bajar hasta 4.000 leucocitos/ml.

Método del aumento de la temperatura rectal del conejo

Es el más usado, la mayoría de las farmacopeas lo aceptan.

Se usan conejos albinos de ojos rojos de 2 kg de peso y en ayunas. Se mide la temperatura rectal y se eliminan los que tengan más de 39 °C. Se les administra una inyección apirógena e isotónica. Si algún conejo presenta variación de temperatura no sirve para el ensayo. Los termómetros son muy sensibles y miden décimas de grado.

Se les inyecta la solución a ensayar (10 ml) en la vena marginal de la oreja y se les toma la temperatura a intervalos de 1/2 h:

- Se considera que la solución es pirógena si la suma de la elevación de temperatura de los 3 conejos es mayor a 2,65 °C.
- Se considera que la solución es apirógena si la suma es menor a 1,15 °C.
- Se considera dudoso, si la suma llega hasta 1,40 °C, y tendría que repetirse el ensayo con 6 conejos:
  - Si la suma de los 6 es mayor de 4,30, pirógeno.
  - Si la suma de los 6 es menor de 2,80, no es pirógeno.

Método de lisado del amebocito del cangrejo

Es un reactivo químico comercial que reacciona con los pirógenos, produciendo un gel viscoso parecido a un coágulo que produce turbidez.

Modificación de glucemia

Los pirógenos producen hiperglucemia. Este método se usa cuando el principio activo de la preparación es antipirético, ya que no se pueden usar los de la temperatura.

Métodos colorímetros

Si la solución contiene pirógenos, al añadir cloruro férrico y ferrocianuro potásico, se pone azul.

COMPONENTES DE PREPARADOS INYECTABLES

Vehículos

AGUA PARA PREPARACIONES INYECTABLES

El vehículo más utilizado es agua, ya que al ser un componente fisiológico no presenta reacciones locales y no es tóxica.

Las farmacopeas indican los requisitos y límites que debe cumplir en cuanto a alcalinidad,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

presencia de cloruros, sulfatos, materia orgánica, residuo seco, partículas en suspensión, etc.

DISOLVENTES NO ACUOSOS MISCIBLES CON AGUA

Se usan generalmente para aumentar la solubilidad en el agua de un principio activo o para estabilizar un principio activo que se hidrolice en medio acuoso. Entre ellos se encuentran: etanol, propilenglicol, polietilenglicoles, glicerol y otros disolventes, como ésteres (lactato de etilo), amidas (dimetilformamida) y alcohol bencílico.

DISOLVENTES NO ACUOSOS INMISCIBLES CON AGUA

Aceites de origen vegetal, ésteres de ácidos grasos, como pleato de etilo (se oxida fácilmente) y miristato de isopropilo (resistente a la oxidación), hidrocarburos (vaselina) y benzoato de bencilo (mezclado con aceite de ricino).

Excipientes

Deben cumplir los requisitos típicos de cualquier excipiente.

AGENTES SOLUBILIZANTES

Etanol, propilenglicol, laurilsulfato sódico, Tween 20, benzoato sódico, ácido cítrico, etc.

REGULADORES DE pH

Se usan para aumentar la estabilidad del fármaco o para aproximar el pH del preparado al fisiológico.

AGENTES ISOTONIZANTES

Glucosa, dextrosa, cloruro potásico, cloruro sódico, etc.

CONSERVANTES

Entre los más utilizados están el cloruro de benzalconio, EDTA, alcohol bencílico, clorobutanol, cresol, etanol, fenol, sulfitos inorgánicos, tiomersal y parabenes.

ANTIOXIDANTES

Se añaden para proteger al fármaco de su oxidación debido al calor, el pH, la luz, la presencia de metales desprendidos del envase o por el proceso de fabricación, y, sobre todo, la presencia de oxígeno atmosférico.

OTROS EXCIPIENTES

Son utilizados con fines específicos, como los viscosizantes para las suspensiones o para obtener preparaciones de acción prolongada (derivados de celulosa y alcoholes polivinílicos), los tensioactivos (emulsiones y suspensiones), anestésicos locales (lidocaína y alcohol bencílico) y vasoconstrictores, cuando interesa que el fármaco ejerza su acción de forma localizada en el lugar de administración (epinefrina).

Hay excipientes que cumplen más de una función.

ELABORACIÓN INDUSTRIAL DE INYECTABLES TIPO SOLUCIÓN, SUSPENSIÓN, EMULSIÓN Y POLVOS PARENTERALES

La elaboración industrial de inyectables sigue una serie de etapas (fig. 34.2), descritas a continuación.

Tratamiento previo de envases y accesorios

Para eliminar posibles contaminantes y sustancias pirogénicas que pudieran contener y garantizar la esterilidad. Este tratamiento consiste en un lavado y posterior esterilización.

Para el lavado se utilizan máquinas automáticas que tienen un sistema de inyección que aplica chorro de agua a presión con posterior aclarado por chorro de agua purificada a presión y secado en una corriente de aire limpio.

Para la esterilización de los recipientes de vidrio se utiliza calor seco, para la de los cierres elastoméricos, calor húmedo y para la de los plásticos, óxido de etileno.

Cuando los envases van a contener polvos, se tratan con un aceite o emulsión de silicona para que estos no se adhieran al envase.

Elaboración de la mezcla medicamentosa

TIPO SOLUCIÓN

Se prepara la solución según los métodos de disolución clásicos y siguiendo las normas de buenas prácticas de fabricación. Primero se filtra con filtro de profundidad y luego con filtro de membrana (tamaño de poro de 0,22 μm.) La solución filtrada se transfiere rápidamente a sus envases definitivos.

TIPO SUSPENSIÓN

El tamaño de partícula de los principios activo debe estar comprendido entre 0,10 y 10 μm. Se

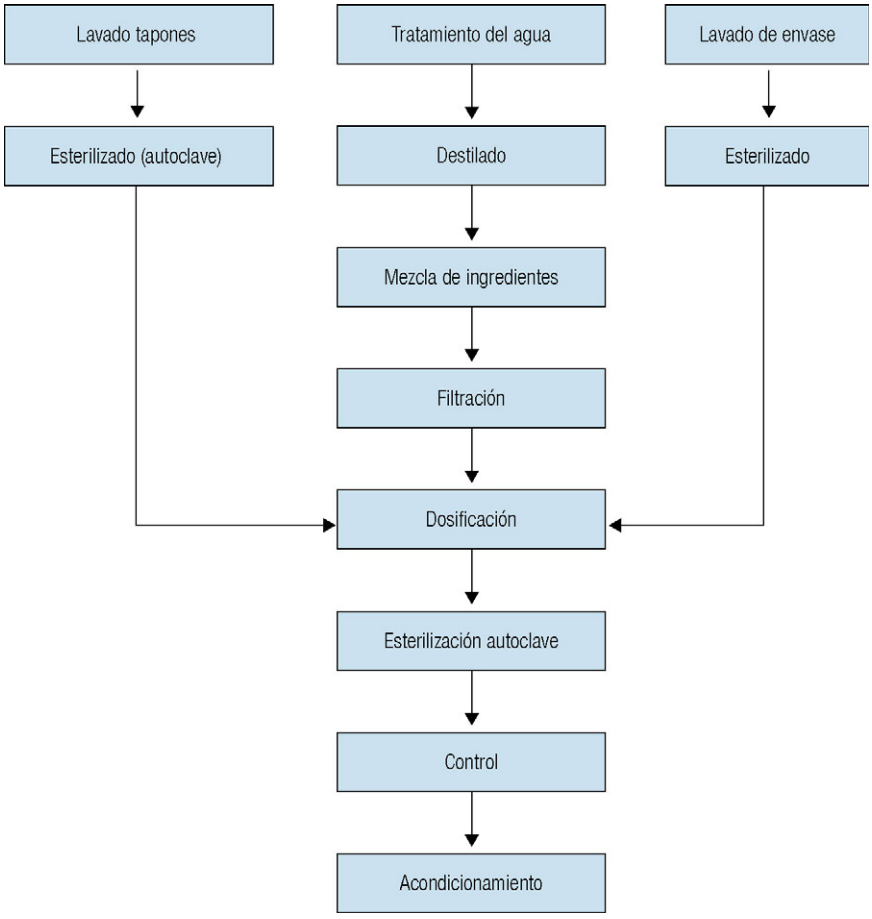


FIGURA 34.2 Esquema general de preparación de inyectables.

realiza la esterilización de cada uno de los componentes por separado, ya que una vez preparada la suspensión podría producirse alteración en el fármaco, cambios en la viscosidad de la suspensión, formación de cristales, etc. La dispersión debe hacerse en ambiente aséptico.

TIPO EMULSIÓN

Según técnicas descritas y patentadas.

Para preparados nutritivos por vía intravenosa (nutrición parenteral).

POLVOS PARENTERALES

Para su preparación existen tres técnicas diferentes:

1. Cristalización estéril.
2. Secado por atomización.
3. Liofilización.

Llenado de la mezcla medicamentosa en sus envases o dosificación

Hay dos métodos diferentes de dosificación:

1. Dosificación colectiva a vacío.
2. Dosificación individual.

El método colectivo sólo se utiliza para ampollas de doble punta que rara vez se usan para inyectables.

La dosificación unitaria se utiliza para ampollas de cuello ancho, viales y frascos. Son máquinas automáticas de llenado que mediante unas jeringas de precisión dosifican la cantidad exacta a añadir. El orificio de la jeringa se puede calibrar según se vaya a inyectar una solución o una suspensión.

Las máquinas varían en cuanto al sistema de cierre. Para las ampollas mediante una llama

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

dirigida al cuello y por rotación. Para los viales y frascos, en lugar de tener una llama, tienen un sistema que cierra el envase con un material plástico, caucho o elastómero, sellándolo con una cápsula de aluminio.

Esterilización

En general la esterilización de inyectables es en autoclave, una vez que ha sido envasado y cerrado. Cuando no se puede en autoclave, los componentes de la preparación se esterilizan por separado y se mezclan en condiciones asépticas.

Acondicionamiento final de los envases preparados

Se lavan los envases con soluciones detergentes, luego se aclaran con agua desmineralizada y se secan con aire caliente. Luego se hace el control óptico (limpidez).

Se etiquetan los envases y se colocan en los estuches.

CLASIFICACIÓN DE AMBIENTES

Las zonas de fabricación de inyectables deben mantenerse con un grado adecuado de limpieza, con acceso tanto para personal como material y equipo a través de esclusas, y estarán dotadas de aire que haya pasado a través de filtros de eficacia probada.

Las operaciones de preparación de los componentes, preparación del producto y llenado deberán realizarse en zonas separadas dentro de la zona limpia. Las operaciones de fabricación se clasifican en dos categorías: *a)* aquellas en que el producto se esteriliza al final, y *b)* aquellas que se realizan asépticamente en todas o algunas de sus fases.

El entorno de cada operación de fabricación debe ser tal que minimice los riesgos de contaminación microbiana o de partículas en el producto.

Hay normalmente cuatro grados de zonas limpias:

- *Grado A:* zona donde se realizan operaciones de alto riesgo, como, por ejemplo, llenado, bandejas de tapones, ampollas, viales abiertos y realización de conexiones asépticas. Las cabinas de flujo laminar pertenecen a este grupo. Los sistemas de flujo laminar deben proporcionar una velocidad homogénea del aire de 0,45 m/s ± 20% en el punto de trabajo.
- *Grado B:* entorno para la zona de grado A en el caso de preparación y llenado aséptico.
- *Grados C y D:* zonas limpias para realizar fases menos críticas de la fabricación de medicamentos estériles.

Para la preparación de inyectables se distinguen las siguientes zonas:

- *Zona de preparación de materiales.* En esta zona debe haber un área de lavado separada del resto de las zonas limpias y se comunicará con la de preparación de producto; esta comunicación debe presentar un grado C como mínimo.
- *Zona de preparación.* Si el preparado se esteriliza al final y en recipientes cerrados, la sala será de grado C; si no es con esterilización final y sin filtración estéril, grado A.
- *Zona de llenado.* Si el producto se esteriliza al final zona A en sala C, si es sin esterilización final zona A en sala B.

CONTROL DE CALIDAD DE PREPERADOS INYECTABLES

La fabricación de preparados inyectables está sujeta a requisitos especiales para minimizar los riesgos de contaminación microbiana, de partículas y de pirógenos. Depende en gran parte de la habilidad, formación y actitud del personal implicado. La fabricación debe seguir estrictamente métodos de preparación y procedimientos establecidos y validados cuidadosamente. La calidad no debe basarse exclusivamente en un proceso final o en los ensayos sobre producto terminado.

Los controles se hacen a diferentes niveles (especificados a continuación).

Controles de fabricación

- Controles de seguridad basados en supervisar todas las operaciones para la producción del preparado.
- Control de la zona de trabajo y de la técnica aséptica del personal. En lo que se refiere a la cabina de flujo laminar, se verifica la velocidad del flujo y el funcionamiento del filtro HEPA.
- Control de la capacidad dosificadora, de volumen en líquido y de peso en sólido.
- Control de la eficacia de esterilidad.

- Control de la técnica de llenado de recipientes.
- Control de propiedad óptica y mecánica.
- Control de las propiedades externas (observación visual de los recipientes, etiquetas).

Controles en el laboratorio de análisis

- Análisis de las materias primas.
- Pureza del producto.
- Control de recipientes y material de acondicionamiento.
- Control de esterilización de inyectables, ausencia de pirógenos, isotonicidad, pH, viscosidad, densidad, eficacia del sistema conservante.
- Valoración del principio activo.

Controles del producto terminado

- Uniformidad de contenido (volumen, peso).
- Limpidez.
- Coloración (tiene que ser igual a la inicial).
- Sellado de envases.

ENVASES DE USO PARENTERAL

La elección del envase depende de la composición, tipo de inyectable y pautas de administración. Los de pequeño volumen (entre 1 y 20 ml) se envasan en ampollas, viales, cartuchos o jeringas, de vidrio. Los de gran volumen (100 a 1.000 ml) en bolsas de material plástico o viales grandes, generalmente de vidrio.

Normalmente existen tres tipos de envases:

1. Envases para dosis únicas (ampollas y viales).
2. Envases para dosis múltiples (viales).
3. Envases para sistemas de perfusión (frascos, goteros, etc.).

Las *ampollas* son envases totalmente herméticos, el cerrado se efectúa después del llenado por fusión, con forma variable, las más usadas en inyectables son de vidrio de paredes finas y con forma de botella, en el estrangulamiento llevan una cinta cuya tensión es distinta que en el resto, facilitando la ruptura de la ampolla para su uso. La capacidad es variable desde un cm^3 a 100 cm^3, en general, la capacidad debe ser un 15% superior al volumen a envasar.

Los *viales* son pequeños frascos de vidrio con paredes más gruesas cerrados con tapones de material elastómero que por su elasticidad sellan el frasco. La dosis se extrae con una jeringa cuya aguja se pincha en el tapón de caucho, tras la retirada de la aguja el tapón recobra su forma cerrando el agujero y evitando así la contaminación.

En preparaciones extemporáneas se combinan los dos tipos de envases, el producto pulverulento en vial y el solvente en ampolla, se reconstituye el producto en el interior del vial.

Los *frascos de perfusión* son habitualmente de un litro con forma de vial grande.

Las *bolsas* son recipientes de volumen variable (100 y 500 ml) elaboradas con material plástico con un equipo de goteo.

Los *cartuchos* son recipientes de pequeño volumen, cilíndricos, con un tapón en una de sus bases; en ellos se inserta una jeringa especial cuyo émbolo hace deslizarse al tapón de su base a lo largo de todo el cilindro hasta agotar su contenido.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 35

Formas de administración pulmonar

Gema Julia Muñoz de Mier y Javier Pérez de Diego

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA VÍA PULMONAR

El aparato respiratorio tiene como función evitar la entrada de elementos extraños al pulmón y eliminarlos si consiguen penetrar. Ocurre lo mismo con la entrada de medicamentos, por lo que habrá que tenerlo en cuenta a la hora de elaborar formulaciones destinadas a ser administradas por esta vía.

Para que la terapia sea segura y eficaz se deben tener en cuenta factores de tipo anatomofisiológico y patológico, además de las características fisicoquímicas del principio activo.

La inhalación es la forma de administrar los medicamentos en el tracto respiratorio.

Distinguimos:

- *Inhalación nasal:* a través de la nariz, usada para tratar afecciones a nivel local (rinitis) en vías respiratorias altas.
- *Inhalación pulmonar:* a través de la boca, usada para tratar patologías del aparato respiratorio.

Para que los fármacos administrados por esta vía sean efectivos tienen que alcanzar el lugar al que van destinados y en las concentraciones requeridas.

Las fases de todo el proceso son: depósito de partículas en el tracto respiratorio, difusión del principio activo, retención para que haga efecto. porque si no el tracto respiratorio tiende a eliminarlo, y absorción. Para todo ello hay que tener en cuenta lo siguiente:

- Propiedades de las partículas:
  - Tamaño (diámetro).
  - Densidad.
  - Forma.
  - Carga.
- Propiedades del tracto respiratorio:
  - Geometría.
  - Presencia de alteraciones.
  - Frecuencia respiratoria y velocidad de flujo.

La capacidad de absorción de las sustancias será distinta según la zona del tracto respiratorio. Así, a nivel nasal es pequeña, en la boca y faringe tiene que disolverse primero en la saliva, pudiendo deglutirse y provocar efectos secundarios en otros órganos, en la tráquea es buena la absorción de principios activos liposolubles, en los alvéolos hay una gran superficie de absorción y, además, está muy vascularizada, pudiéndose dar la absorción sistémica. Aunque en la mayoría de los casos se busca una acción local, se puede recurrir a esta vía eventualmente para obtener un efecto sistémico.

DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN

Definición

Las preparaciones para inhalación son preparaciones sólidas o líquidas, destinadas a su administración en las vías bajas del tracto respiratorio (donde se produce mayor absorción), en forma de vapores, aerosoles o polvos, con el objetivo de lograr un efecto local o sistémico. Pueden contener uno o más principios activos (en partículas muy pequeñas de 3-6 μm), disueltos o dispersos en un vehículo adecuado. Como excipientes pueden llevar agentes propelentes, cosolventes, conservantes antimicrobianos y agentes solubilizantes y estabilizantes. Los excipientes no afectan

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

adversamente a la mucosa del tracto respiratorio ni a sus cilios, y se presentan en envases multidosis o unidosis.

Las formas farmacéuticas que se administran por vía pulmonar son preparaciones que se administran en aerosoles para inhalación.

Desde el punto de vista fisicoquímico, un aerosol es un sistema disperso heterogéneo de fase interna líquida o sólida y fase externa gaseosa.

Desde el punto de vista de la tecnología farmacéutica, un aerosol es un producto conservado en un recipiente adecuado que se dispersa gracias a la fuerza propulsora de un gas comprimido o licuado, que se encuentra en el mismo recipiente.

Clasificación

Las preparaciones destinadas a ser administradas en forma de aerosoles (dispersión de partículas sólidas o líquidas en un gas) se administran empleando uno de los siguientes dispositivos, dependiendo del tipo de preparación:

- *Dosificadores presurizados con válvula dosificadora:*
  - Nebulizadores: basados en el principio de Bernouilli, producen la dispersión mecánica del líquido.
  - Inhaladores de polvo seco: insufladores (*dry powder inhalers* [DPI]).
- *Dosificadores no presurizados:*
  - Inhaladores presurizados con válvula dosificadora (*metered dose inhalers* [MDI]).

Pueden distinguirse varios tipos de preparaciones para inhalación:

- Preparaciones líquidas para inhalación: presurizados con válvula dosificadora.
- Líquidos para nebulización: en nebulizadores.
- Polvos para inhalación: insufladores.

VENTAJAS Y APLICACIONES DE LOS AEROSOLES EN FARMACIA

Ventajas

Las principales ventajas de los aerosoles son:

- Método no invasivo para administrar fármacos en la circulación sistémica aplicables a moléculas que sólo puedan administrarse por vía intravenosa (p. ej., calcitonina).
- Permite acciones rápidas (casos de urgencia), más rápido vía oral. Beneficioso en el tratamiento de espasmos, ansiedad, arritmias, crisis cardíacas y crisis hipertensas.
- Evita la degradación en tracto gastrointestinal.
- Evita pérdidas por el primer paso hepático.
- Se necesitan dosis menores, por lo tanto, los efectos secundarios disminuyen.
- Existe el mínimo riesgo de contaminación del preparado.
- Permite la liberación del principio activo directamente en vías respiratorias.
- Existe una buena aceptación por parte del paciente.

Aplicaciones

Su campo de aplicación es muy extenso tanto en el sector industrial como farmacéutico.

SECTOR FARMACÉUTICO

- Sistemas de aerosol para administración tópica: para aplicar fármacos sobre la piel o mucosas (vaginal, rectal) destinados al tratamiento de muchos procesos patológicos.
- Sistemas de aerosol para inhalación nasal.
- Sistemas de aerosol para inhalación pulmonar.

DOSIFICADORES NO PRESURIZADOS

Nebulizadores

Son aparatos que generan un sistema de aerosol tipo niebla a partir de una disolución concentrada del medicamento. Basados en el principio de Bernouilli (producen la dispersión mecánica del líquido):

- El fármaco es inhalado a través de mascarilla.
- Duración inhalación de una dosis eficaz: 10-15 min.
- Producen la dispersión mecánica del líquido.
- La fase interna es acuosa (el principio activo está disuelto).

Se usan para el tratamiento de crisis agudas y cuando el paciente no puede coordinar sus actos (se pueden llevar a casa para el tratamiento).

Tienen como inconveniente que son muy grandes y aparatosos.

Inhaladores de polvo seco: insufladores

El producto en forma de polvo micronizado está envasado en un sistema que lo libera por efecto de una corriente de aire que genera el propio

paciente. Requieren cierto grado de destreza para su manipulación.

Inspirando profundamente, el polvo se deposita en los bronquios sin necesidad de sincronización de los aerosoles dosificadores.

Se presentan como polvos unidosis, multidosis o procedentes de un agregado sólido. En el caso de polvos unidosis, el inhalador se llena con cápsulas de gelatina en cuyo interior se encuentra la dosis en polvo. En el caso de polvos multidosis, la dosis se crea dentro del inhalador por acción de una válvula dosificadora, o bien por empleo de un conjunto de polvos preformulados.

1. *Ventajas*:
   - **a.** No necesitan propelentes.
   - **b.** No necesitan simultanear la presión-aspiración.
   - **c.** Se deposita menos medicación en la orofaringe.
   - **d.** Algunos dispositivos indican cuántas dosis quedan en el envase.
   - **e.** El paciente puede repetir las inspiraciones para asegurar la inhalación de la dosis.
2. *Inconvenientes*:
   - **a.** Alergia a alguno de los diluyentes, como la lactosa.
   - **b.** El polvo puede adsorber humedad y apelmazarse.
   - **c.** Poco efectivo en crisis agudas si el paciente es incapaz de controlar su respiración.
   - **d.** No hay sensación de que el producto penetre en los pulmones (no efecto placebo, repetición de dosis).

SISTEMAS UNIDOSIS

Los elementos de este sistema son:

- Cápsula dosificadora.
- Aleta o dispositivo que rompe la cápsula.
- Boquilla por la que se realiza la inhalación.

Tienen como ventaja que son de fácil manejo y de tecnología sencilla, y como inconveniente, se descarga tras la aplicación y requiere ser recargado antes de una nueva, por lo que requiere una habilidad por parte del paciente.

SISTEMAS MULTIDOSIS

De gran implantación por la cantidad de ventajas que ofrecen y su alta eficacia.

Permiten la inhalación de pequeñas dosis de principio activo en polvo seco.

Este dispositivo se activa por la propia respiración del paciente, sin necesidad de una coordinación pulsación-inhalación, y, además, no precisa inspiraciones muy profundas.

Cada dispositivo contiene gran número de dosis de principio activo.

Se trata de un aparato cuyo diseño es muy sofisticado, pero que permite un fácil manejo al paciente.

Para su formulación hay que tener en cuenta las características de flujo y dispersión del polvo, por lo que factores como tamaño, densidad, forma, etc., son críticos.

Existen en el mercado varios tipos de dispositivos multidosis. El de mayor implantación es el *«Turbuhaler»*.

DOSIFICADORES PRESURIZADOS

Son inhaladores presurizados con válvula dosificadora.

Se trata de productos envasados bajo presión que contienen los principios activos disueltos en suspensión o emulsionados en un propulsor o mezcla de propulsor-disolvente, diseñados para ejercer acción local o sistémica, y destinados a la aplicación tópica en la piel o mucosas, y para la inhalación oral y nasal.

Elementos mecánicos de un envase de aerosol

Recipientes, válvulas, boquillas y espaciadores:

1. *Recipientes.* Normalmente son de forma cilíndrica y los materiales que lo constituyen tienen que ser inertes y resistentes a la sobrepresión interna. Estos materiales pueden ser:
   - **a.** Vidrio recubierto de plástico (peligro de roturas, pesado, deja ver el contenido).
   - **b.** Metálicos: aluminio (los que más se usan en tecnología farmacéutica) y acero inoxidable (envases ligeros y sin costuras, se recubren interiormente con resinas vínilicas), acero estañado (está en desuso). Presentan costuras, y hay que añadir agentes anticorrosión.
2. *Válvulas.* Es el elemento en el que se hace la descarga, y es responsable de que el producto descargado sea el adecuado. Al apoyar sobre

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

el pulsador (boquilla), la válvula libera la dosis precisa:

- **a.** Garantiza el cierre hermético y el aislamiento del recipiente.
- **b.** Regula la distribución-restitución del contenido durante el uso.
- **c.** Determina las características del pulverizado.

Existen dos tipos:

- **a.** No dosificadoras: la salida del producto es continua mientras se presiona el difusor.
- **b.** Dosificadoras: con cada pulsación se libera una dosis.

3. *Difusor.* Proporciona la salida al producto al actuar sobre la válvula.
4. *Boquillas.* Son elementos mecánicos diseñados para poder inhalar por la boca.
5. *Espaciadores o cámaras de inhalación.* Es un reservorio de plástico que va unido a la boquilla (se interpone entre la boca del paciente y la boquilla) y retiene el fármaco volatilizado evitando pérdidas de fracciones de medicamento y aumentando el porcentaje de fármaco que accede al pulmón. Su capacidad media es de 750 ml.

Reduce los problemas que surgen de la dificultad de coordinar pulsación-inhalación.

Elementos de formulación

Principio activo, propulsor y excipientes:

1. *Excipientes.* Disolvente y sustancias auxiliares. Entre estas están: tensioactivos aniónicos (ácido oleico), catiónicos (cloruro de cetilpiridinio), cosolventes (etanol, isopropanol, propilenglicol), aromatizantes, saborizantes, conservantes, antioxidantes y soluciones tamponadoras.
2. *Propulsor o propelente.* Es el elemento clave en estos sistemas, ya que de él depende su funcionamiento. Existen dos tipos (fig. 35.1):
   - **a.** *Gases comprimidos:* dióxido de carbono, óxido nitroso y nitrógeno. Crean dentro del envase una sobrepresión, permitiendo la descarga del principio activo. Los gases comprimidos cada vez sacan el producto con menos fuerza, porque la presión interna va disminuyendo a medida que se va gastando, lo que es un inconveniente. Hay una parte del producto que nunca sale. El contenido es mucho más pequeño que la capacidad del envase.

     Las ventajas de este tipo de propulsores son: baja toxicidad, estables químicamente, baratos, no causan problemas ambientales.

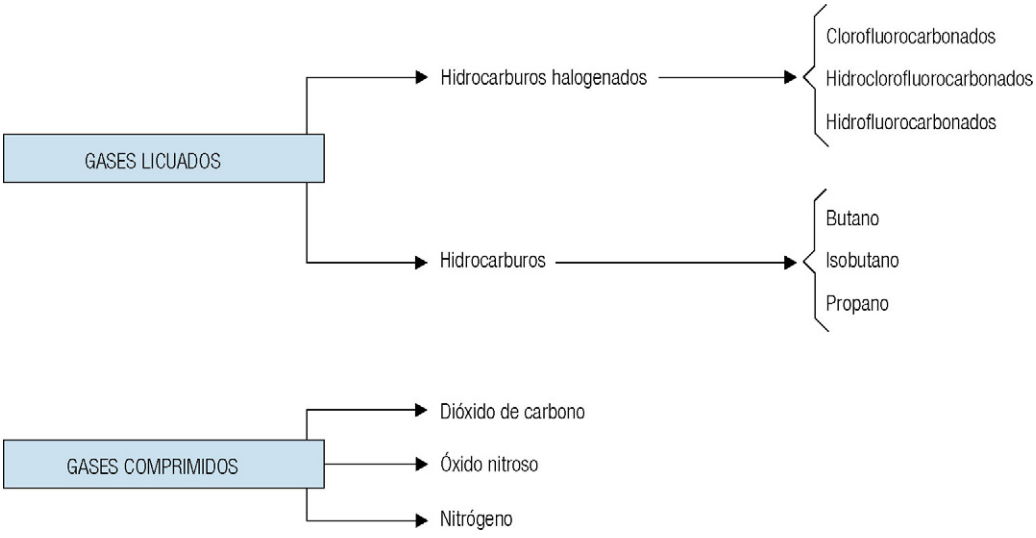


FIGURA 35.1 Propulsores de aerosoles farmacéuticos más utilizados.

Las desventajas son que la dispersión es poco eficaz, requieren cosolventes no volátiles y pierden presión durante el uso.

b. *Gases licuados:* butano, isobutano, propano y freones. Son mejores que los gases comprimidos. El gas licuado es aquel gas que al aumentar la presión en el interior del envase que lo contiene se licua. La presión del interior del envase es la misma que la presión de vapor del gas. Existe en el interior del envase un equilibrio entre el gas licuado y el gaseoso. Cuando se acciona la válvula y sale al exterior el gas licuado, inmediatamente pasa a estado gaseoso, produciendo una fina dispersión del producto, en ese momento disminuye la presión en el interior del envase y parte del gas licuado del interior pasa a estado gaseoso hasta igualar las presiones (presión de vapor y presión interior), de esta manera la presión es constante en el interior. Siempre que haya un volumen pequeño de gas licuado en el interior del envase, el preparado podrá salir al exterior, ya que no hay pérdida de presión.

Los freones son hidrocarburos clorofluorados. Muy utilizados para aerosoles, pero actualmente se están sustituyendo por otros, debido a que dañan la capa de ozono. Sólo ha quedado permitido su uso para inhalación de medicamentos, por su baja toxicidad. Los freones permitidos para tal fin son: CFC-11, 12 y 114.

Las ventajas de este tipo de propulsores son: baratos, inertes, no se modifica la presión interna según se descarga el frasco.

3. *Productos o concentrados.* Son los medicamentos vehiculizados. Si el propelente es un gas comprimido, el concentrado es el principio activo con excipientes y vehículo. Si es un gas licuado, el concentrado será una mezcla del propelente líquido y el principio activo con excipientes. Esta mezcla da origen a distintas preparaciones: disoluciones, suspensiones o emulsiones.

a. *Soluciones.* Los gases licuados junto con el vehículo donde está el producto medicamentoso son miscibles. El tamaño de la partícula es importante, si el aerosol es un ambientador deberá ser muy fino, para que pueda quedar suspendido en el aire, si es un spray para infección de faringe, el tamaño de partícula será mayor para que no llegue al pulmón.

Existen una serie de factores que condicionan las características de rocío de estas soluciones, como la solubilidad de los componentes en la fase líquida, y la viscosidad, si se trata de aerosoles destinados a aplicación en superficie (piel).

b. *Suspensiones.* El líquido propelente es la fase dispersante, y la fase dispersa serán las sustancias sólidas del medicamento y sustancias auxiliares (agentes tensioactivos, coadyuvantes). Al accionar la válvula este se evapora en el exterior y queda en la superficie un polvo seco (medicamento). Este tipo de preparación tiene el inconveniente de poder obstruir la válvula fácilmente.

Para terapia inhalatoria es importante el tamaño de partícula:

- Si es de 30 μm: se depositan en la tráquea.
- Si es de 10 a 30 μm: pueden llegar hasta los bronquiolos terminales.
- Si es de 1 a 6 μm: pueden llegar hasta los sacos alveolares.
- Si es menor de 1 μm: llegan a los sacos, pero no se depositan, y vuelven a salir.

c. *Emulsiones.* El agua puede mezclarse con los propelentes, pero siempre en presencia de agentes tensioactivos.

Las emulsiones que se pueden formar pueden ser de aceite en agua o de agua en aceite.

Las primeras (o/w) producen espumas, el propelente (aceite) forma la fase dispersa y al salir al exterior se evapora rápidamente, produciendo poros que se llenan de aire.

El uso de aerosoles en forma de espuma tiene la ventaja de ser más barato, de fácil uso y llevan pequeñas cantidades de propelente.

Las segundas (w/o), la fase dispersa es el agua y el propelente es la fase continua.

Llenado de aerosoles

Lo más importante a tener en cuenta es el llenado del propelente, el medicamento se añade previamente.

Existen dos métodos: llenado por enfriamiento y llenado por presión (descritos a continuación).

LLENADO POR ENFRIAMIENTO

Sólo se usa en gases licuados. Es una ventaja, ya que a bajas temperaturas su presión de vapor es

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

tan pequeña que puede manejarse bien. Las etapas son las siguientes:

- Limpieza del envase.
- Introducir el concentrado frío (dosificación).
- Dosificación del gas licuado (mediante frío).
- Colocar la válvula.
- Volver a temperatura ambiente (aumenta la presión interna al aumentar la temperatura).
- Comprobar la estanqueidad del cierre y colocar el pulsador.

LLENADO POR PRESIÓN

Es un método más barato, ya que no requiere instalaciones frigoríficas.

Este tipo de llenado sirve para los dos tipos de gases:

- Limpieza del envase.
- Dosificación del concentrado.
- Eliminar previamente el aire interno de la bomba añadiendo unas gotas del propulsor en forma líquida para que los vapores desplacen el aire del interior.
- Colocar la válvula.
- Introducir a presión el propelente por inyección a través de la válvula a presión.
- Comprobación de la estanqueidad del cierre y colocar el pulsador.

Ventajas e inconvenientes

Frente a los nebulizadores e inhaladores de polvo seco, los aerosoles presurizados presentan una serie de ventajas e inconvenientes:

1. Ventajas:
   - **a.** Herméticos, protegen al fármaco de la humedad, luz y oxidación.
   - **b.** Se pueden usar en pacientes intubados.
   - **c.** Pequeños y cómodos para el paciente.
   - **d.** El propelente ayuda a la penetración del fármaco (no necesita inspiración alta).
   - **e.** Dosificación muy exacta.
   - **f.** Percepción de la inhalación.
   - **g.** Se pueden acoplar cámaras o dispositivos espaciadores. Lo que hace que se puedan usar en niños pequeños y en pacientes entubados.
2. Inconvenientes:
   - **a.** Necesitan propelentes.
   - **b.** Coordinación presión-aspiración.
   - **c.** No hay control de las dosis restantes.
   - **d.** Detención de la inspiración al impactar el propelente frío en la orofaringe).

ENSAYOS Y CONTROL DE AEROSOLES FARMACÉUTICOS

- Verificación del llenado.
- Control de la dosis del principio activo.
- Funcionamiento de la válvula y difusor: ensayos de su rociado y dispersión.
- Estudio granulométrico de la dispersión.
- Control de la presión interna.
- Control de la impermeabilidad.
- Inocuidad de los componentes.
- Inflamabilidad.
- Ausencia de gérmenes: principalmente *Staphylococcus aureus* y *Salmonella* sp.
- Etiquetado: no calentar a más de 50 °C, no aplastar, no exponer al sol (obligatorio especificarlo), no pulverizar sobre superficies calientes, etc.

CAPÍTULO 36

Formas de administración ocular

Jurgen Vercruysse y Damián Córdoba Díaz

INTRODUCCIÓN

El globo ocular es una estructura aislada del resto del organismo a la que se recurre, en la mayoría de los casos, para tratar afecciones locales. Por lo tanto, el paso a circulación sistémica se considera normalmente como un efecto indeseable y relacionado con numerosos efectos secundarios.

Existen tres modalidades de administración de medicamentos por esta vía:

1. *Administración tópica:* en la parte externa del ojo. Se recurre a la administración tópica para tratar alteraciones de la superficie ocular (tipo conjuntivitis, irritación o dolor, ojo seco, infecciones), para disminuir la presión intraocular en caso de glaucoma o para buscar un efecto cicloplégico y midriático en estudios de diagnóstico, entre otras.
2. *Administración periocular:* inyección en la zona subconjuntival justo antes de la esclera.
3. *Administración intraocular:* inyección intraocular, vía invasiva, ya que busca llegar al interior del ojo. Un efecto sistémico tras una administración de este tipo se produciría por drenaje a torrente circulatorio y provocaría efectos secundarios.

Las etapas que seguiría la formulación tras una administración tópica serían, en primer lugar, la liberación del fármaco de la formulación que lo contiene, disolución del fármaco en el fluido lacrimal, mezcla en la película precorneal y, por último, difusión al epitelio corneal. Por su parte, para comprender el comportamiento del fármaco tras su administración periocular o intraocular son aplicables todas las posibilidades descritas en el capítulo 34.

CARACTERÍSTICAS ANATOMOFISIOLÓGICAS DE INTERÉS BIOFARMACÉUTICO

El ojo es un órgano más o menos esférico, de unos 7,5 g de peso y 6,5 cc de volumen. Desde un punto de vista puramente histológico, está compuesto por tres capas de tejido, cada una de ellas diferenciadas según consideremos la parte anterior o posterior del globo ocular. La capa más externa es la *túnica fibrosa*, que hacia adelante se diferencia en la córnea transparente y que en la parte anterior se denomina «esclerótica», la parte de color blanco del ojo. La capa media o *capa vascular* está compuesta hacia adelante por el iris, hacia atrás por la coroides y entre ambas por el cuerpo ciliar. Por último, la *capa nerviosa* está formada por la retina. En la figura 36.1 pueden apreciarse las partes más importantes del globo ocular.

Desde un punto de vista galénico, existen cinco partes fundamentales a considerar en el diseño de las formas farmacéuticas para administración ocular: la córnea, las glándulas lacrimales, la conjuntiva, la esclerótica y la película precorneal.

La córnea es un tejido transparente, de aproximadamente 0,5 mm de espesor en su parte central y sin irrigar. Esto hace que los medicamentos aplicados en esta zona busquen un efecto fundamentalmente local. Como puede observarse en la figura 36.2, la córnea está formada por cinco capas de células bien diferenciadas: el epitelio

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

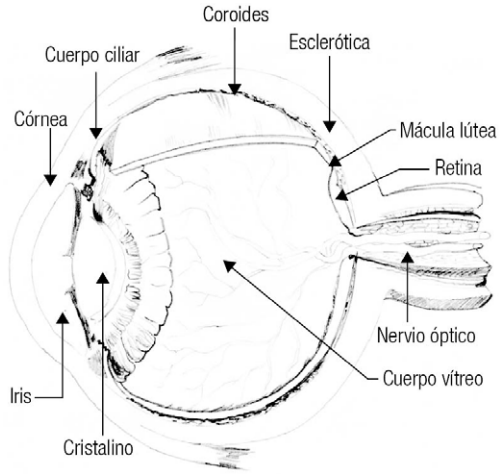


FIGURA 36.1 Sección del globo ocular con las partes más importantes desde un punto de vista galénico.

exterior, la membrana de Bowman, el estroma, la membrana de Descemet y el mesotelio. El epitelio presenta un espesor de 50-90 μm, y está formado por 5-6 capas sucesivas de células altamente unidas, que ejercen un importante papel en el mantenimiento de la estructura y funcionalidad de la córnea. En condiciones normales, la entrada de fármacos a través de la ruta paracelular se encuentra muy limitada por el grado de entrecruzamiento del espacio intercelular. Por lo tanto, sustancias pequeñas (<200 Da) pueden atravesar por difusión a través de las células o entre ellas. Moléculas mayores lo tienen más complicado. A continuación aparece la membrana de Bowman, un tejido transparente y robusto, de 8-14 μm de espesor, con una función meramente protectora. Inmediatamente después encontramos la sustancia propia o estroma, que supone aproximadamente el 90% del espesor de la córnea. Se trata de una estructura hidrofílicaformada por 200-250 capas de microfibrillas de colágeno dispuestas de manera paralela a la superficie. La sustancia propia puede considerarse, desde un punto de vista de difusión de xenobióticos, como una estructura abierta que permite el paso libre de solutos de peso molecular menor a 500.000 Da. El mesotelio corneal se encuentra separado del estroma por la membrana de Descemet. Se trata de un tejido conectivo formado por células aplanadas con amplios espacios entre estas, permitiendo un flujo prácticamente libre de sustancias.

A la vista de lo anteriormente comentado se puede afirmar que la permeabilidad corneal, y, por lo tanto, la posibilidad del fármaco de alcanzar el humor acuoso, depende de su capacidad para atravesar el epitelio y el estroma. El epitelio será la principal barrera de absorción de moléculas hidrofílicas y compuestos ionizados, mientras que el estroma lo será de moléculas más lipófilas. El principal mecanismo de absorción es la difusión a favor del gradiente de concentración por la ruta transcelular (fármacos preponderantemente lipófilos) o paracelular (fármacos predominantemente hidrófilos). Sólo fármacos con un coeficiente de partición comprendido entre 10 y 100 son capaces de atravesar la córnea.

Otras propiedades fisicoquímicas del fármaco, como su peso molecular, forma o grado de ionización, también influyen de manera considerable en la ruta y porcentaje de absorción. Así, fármacos hidrosolubles pequeños (<5.000 Da), como las cefalosporinas, aminoglucósidos o penicilinas, penetran a través de los espacios intercelulares del epitelio corneal, mientras que fármacos liposolubles, de tamaño similar y compuestos sin carga, lo hacen a través de las células. La absorción de fármacos ionizables (ácidos o bases débiles) depende del equilibrio químico que se establezca entre las formas ionizadas y no ionizadas en la formulación y en la película precorneal. Así, a modo de ejemplo, un fármaco base débil, más o menos ionizado según su pKb, se disociaría en la lágrima, y sólo lo no ionizado sería capaz de difundir. Una vez alcanzado el

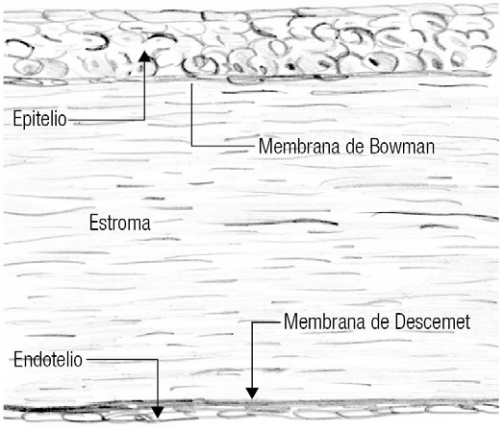


FIGURA 36.2 Esquema de las diferentes capas que componen la córnea humana.

estroma se vuelve a establecer un equilibrio, y aquí difunde lo ionizado. En el endotelio se vuelve a establecer un equilibrio, difundiendo lo no ionizado hasta llegar a humor acuoso y distribuirse a la cámara posterior. Debido a la dificultad de esta vía tras la aplicación tópica, hasta el momento sólo es posible alcanzar humor acuoso.

Otro mecanismo de transporte es el mediado por transportador, el cual se ha puesto de manifiesto para moléculas como la levofloxacina o el aciclovir, de carácter fundamentalmente catiónico, y que son transportados por bombas Na^+K^+ATP-dependientes.

Por último, algunos autores sugieren que también son posibles fenómenos de endocitosis como mecanismo de transporte. Así lo han evidenciado en estudios con nanopartículas y liposomas en las primeras capas del epitelio corneal.

El aparato lagrimal está formado por la glándula lagrimal, el saco lagrimal, los conductos lagrimales y los conductos lacrimonasales. Además, existen numerosas glándulas lagrimales accesorias cercanas a los fondos de los sacos conjuntivales y con unas características histológicas similares. Ambos tipos de glándulas son las encargadas de producir 1,2 μL por minuto de fluido lagrimal, cuya función fisiológica es mantener la humedad en todo el globo ocular. Las glándulas lagrimales reaccionan a la estimulación nerviosa en respuesta a la irritación de la córnea o la conjuntiva, la mucosa nasal, la retina o estímulos psicogénicos. El volumen y composición de la lágrima también varía por cambios de temperatura, que provocan una evaporación excesiva de la lágrima. El fluido lagrimal es drenado a través de los conductos lacrimonasales localizados cerca de los párpados. Esta zona está altamente vascularizada, por lo que la aplicación de medicamentos en esta zona hace que el fármaco sea absorbido por la mucosa nasal y alcance circulación sistémica.

La conjuntiva es un tejido transparente, permeable a una gran variedad de moléculas de tamaño y polaridad diferente, y ampliamente vascularizado, que recubre la parte posterior de los párpados y la parte anterior del globo ocular. La unión entre ambas partes de la conjuntiva se denomina «fórnix» o fondo de saco conjuntival. Como otras mucosas, la conjuntiva está formada por un epitelio y un tejido conectivo subyacente. Debido a su gran superficie relativa y a la presencia de numerosos capilares sanguíneos, la absorción conjuntival tras la aplicación de un medicamento en esta zona, especialmente de fármacos hidrofílicos, es muy superior tanto en magnitud como en velocidad a la absorción corneal. Esta posibilidad de alcanzar circulación sistémica es responsable en ocasiones de efectos secundarios de las formulaciones. La ruta principal de absorción de fármacos es a través de los espacios intercelulares, si bien, al igual que en la córnea, también se han demostrado mecanismos de absorción por endocitosis y mediados por transportador.

La esclerótica se compone básicamente de tejido conectivo rico en colágeno. Proporciona la integridad estructural y define la anchura y longitud del ojo. La absorción de fármacos desde un medicamento aplicado de manera tópica se produce a través de los espacios perivasculares, el gel de naturaleza mucopolisacarídica que rodea las fibras de colágeno o bien a través de poros. En comparación con la córnea, la esclerótica es un tejido mucho más permeable.

El ojo está recubierto por una fina película fluida denominada «película precorneal». Desde un punto de vista fisiológico, mantiene la humedad del globo ocular, además debe permitir el paso de oxígeno a la córnea. Se trata de un sistema fisicoquímicamente inestable y que se comporta como un fluido no newtoniano. En la tabla 36.1 pueden apreciarse sus características más importantes. Presenta un grosor de 6-8 μm, y en ella se pueden diferenciar tres capas:

1. *Capa lipídica:* tiene un espesor de aproximadamente 0,1 μm y su composición es compleja (triglicéridos, ceras, colesterol, ésteres de colesterol y ácidos grasos libres).
2. *Capa acuosa media:* constituye aproximadamente el 90% de la película precorneal. Está producida por la glándula lagrimal y las glándulas lacrimales accesorias. Contiene cadenas de mucina grandes y pequeñas que con

TABLA 36.1 Propiedades fisicoquímicas de la película precorneal

Densidad relativa	1,004-1,005
Osmolaridad	310-350 mOsm/kg
pH	6,9-7,8
Tensión superficial	37-45 mN/m
Viscosidad	1,3-5,9 mPa s

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

la fricción se reorganizan para adaptarse a la viscosidad. Tiene un comportamiento reológico no newtoniano, aumentando la viscosidad en reposo y disminuyendo con el parpadeo. Es rica, además, en electrólitos y compuestos orgánicos, como urea, glucosa, ácido cítrico o retinol.

3. *Capa mucina:* este alto porcentaje de mucina es necesario para adherirse a la córnea y proporcionar extensibilidad a la película. Existe mucina transmembrana que se forma en el glicocálix, y que tiene dominios hidrofóbicos para unirse a los restos lipídicos. Esta capa es rica en lisozima o inmunoglobulinas.

Diversos autores han demostrado que los conservantes de las preparaciones oftálmicas en tratamientos prolongados favorecen la desorganización de esta estructura y provocan ojo seco.

El volumen promedio de esta película precorneal es de 7 μL, con una variación del 16% en un mismo individuo. El ojo es capaz de acomodar en el fórnix hasta 30 μL tras una instilación. Si este volumen se sobrepasa, el fluido desbordaría, escurriría por la mejilla y se induciría un movimiento de parpadeo reflejo. Dado que la estabilidad de la película precorneal es muy limitada, ha de ser renovada continuamente mediante el parpadeo. Se ha demostrado que la fuerza y frecuencia del parpadeo afectan de manera notable al espesor de esta capa al afectar a la producción de lágrima.

BIODISPONIBILIDAD DEL FÁRMACO POR VÍA OCULAR

Los factores que condicionan la penetración del fármaco por vía ocular se pueden agrupar en tres grandes categorías:

1. *Propios del biosistema:* además de lo comentado en el apartado anterior, se ha de considerar la presencia de lesiones epiteliales y unión del fármaco a proteínas de la lágrima.
2. *Propios del fármaco*:fundamentalmente, concentración, grado de ionización, tamaño molecular y balance hidrofilia/lipofilia (el epitelio son varias capas de células mientras que el endotelio sólo es una).
3. *Propios de la forma farmacéutica* (se desarrollarán en el siguiente apartado).

PREPARADOS OFTÁLMICOS

Según la Real Farmacopea Española, las preparaciones oftálmicas pueden definirse como preparaciones estériles, líquidas, semisólidas o sólidas, destinadas a ser administradas en el globo ocular o en la conjuntiva, o bien a su inserción en el saco conjuntival. En general, los colirios (disoluciones o suspensiones) son las formas farmacéuticas de mayor aceptación por esta vía, debido a su facilidad de aplicación y tolerabilidad, aunque la farmacopea incluye, además, los baños oculares, los polvos para colirios y baños oculares, las preparaciones oftálmicas semisólidas y los insertos oftálmicos.

Los colirios son disoluciones o suspensiones estériles, acuosas u oleosas, de uno o más principios activos, destinados a su instilación en el ojo. Como el resto de formas farmacéuticas, los colirios han de demostrar una adecuada estabilidad química y física, y, como el resto de preparaciones oftalmológicas, han de ser estériles. El medicamento, por lo general de como máximo 10 mL, ha de carecer de partículas extrañas que puedan dañar el ojo[1]. Pueden contener excipientes, siempre y cuando estas sustancias no afecten negativamente a la acción medicamentosa que se persigue ni causen una irritación local indebida a las concentraciones utilizadas. Las preparaciones acuosas que se presenten en envases multidosis contienen un conservante antimicrobiano apropiado y a la concentración adecuada, excepto cuando la preparación tenga por sí misma suficientes propiedades antimicrobianas. Por lo general, unavez roto el precinto, han de desecharse a las cuatro semanas.

En la formulación y elaboración de colirios, se han de considerar todos los aspectos comentados en el diseño y fabricación de formas parenterales. Los colirios están formados normalmente por uno o más fármacos, disueltos o suspendidos

[1]La Real Farmacopea Española indica que, salvo excepción justificada y autorizada, los colirios que se presentan en *forma de suspensión* satisfacen el ensayo siguiente: introducir una cantidad adecuada de la suspensión en una cámara de recuento, o bien en un portaobjetos, según proceda. Examinar al microscopio un área que corresponda a 10 μg de la fase activa sólida. Para cada 10 μg de principio activo sólido, no más de 20 partículas presentan una dimensión máxima superior a 25 μm y no más de 2 de estas partículas tienen una dimensión máxima superior a 50 μm. Ninguna partícula tiene una dimensión máxima superior a 90 μm.

en un vehículo apropiado, y diversos excipientes para ajustar el tono osmótico de la formulación final, tampones o sustancias para ajustar el pH, conservantes, viscosizantes, antioxidantes y quelantes, solubilizantes o promotores de absorción. En cualquier caso, se tratará de restringir al máximo la incorporación de estos.

Dado que los colirios no han de estar exentos de pirógenos, es posible formularlos con agua purificada. Sin embargo, se recomienda el uso de agua para inyección para formulaciones de reconstitución extemporánea (p. ej., polvos estériles para reconstitución). En caso de que la formulación vaya a ser aplicada en cirugía, es obligatorio el uso de agua para inyección. Para soluciones oleosas se pueden emplear, como vehículos, aceite de ricino o miglioles. Por lo general, las formulaciones oleosas tienen más posibilidades de causar alergia por contacto e irritación que los preparados acuosos.

La lágrima presenta un descenso crioscópico de −0,52 °C, una presión osmótica igual a la que posee una solución al 0,9% de cloruro sódico y una osmolaridad de ±290 mOsm/kg. Por lo tanto, la inclusión de agentes isotonizantes está plenamente justificada para disminuir la irritación y evitar que la consiguiente formación de lágrima vía refleja cause la eliminación de la formulación. Para la formulación de colirios se aconsejan los siguientes rangos:

- 0,5-0,6% de NaCl para soluciones hipotónicas (límite inferior).
- 1,6-2,0% de NaCl para soluciones hipertónicas (límite superior).

A modo de ejemplo, se puede utilizar con este fin cloruro sódico, cloruro potásico, glicerol, glucosa, manitol, sorbitol, ácido bórico o soluciones isotónicas tamponadas. La cantidad de excipiente a añadir puede ser determinada teóricamente o bien experimentalmente mediante la determinación del descenso crioscópico. En el tratamiento del ojo seco se recomienda emplear formulaciones hipotónicas.

El pH de la lágrima oscila entre 6,6 y 8,5. Si sobrepasamos este margen, la formulación puede causar molestias e incluso dolor. Por lo tanto, se debería procurar que el pH final de la formulación fuese neutro, y para ello estaría plenamente justificado la incorporación de ácido fosfórico, cítrico o bórico y sus correspondientes sales. Existen algunos fármacos que sólo son estables a pH ácido. En estos casos, la formulación puede ser formulada en un margen de pH de 3,5 a 10,5, pero con un bajo poder amortiguador. De esta manera, el propio poder amortiguador de la película precorneal haría que la aplicación de la formulación no provocase dolor al paciente.

La incorporación de viscosizantes tipo HPMC, HEC o HPC está justificada cuando lo que se pretende es aumentar el tiempo de residencia del medicamento en la superficie precorneal, es decir, la bioadhesión en la formulación de suspensiones, o para mimetizar la consistencia del mucus en la formulación de lágrimas artificiales. Hemos de considerar, sin embargo, que una viscosidad excesiva podría provocar problemas en la cinética de liberación del fármaco o bloquear el lagrimal.

La inclusión de agentes tensioactivos en la formulación se considera para favorecer la solubilidad del fármaco o algún otro componente, mejorar la extensibilidad de la formulación y, por lo tanto, incrementar su superficie de absorción o como humectante en suspensiones. Sin embargo, se ha de tener en cuenta que estos excipientes pueden emulsionar la capa lipídica de la película precorneal o modificar la estructura de la mucina en la capa acuosa media, afectando, por lo tanto, a la estabilidad de la película.

La selección de los conservantes (cuadro 36.1) es un parámetro crítico en la formulación de los colirios, ya que, además de ser compatibles con el resto de componentes de la formulación y de demostrar su eficacia durante el período de caducidad declarado, han de alterar lo menos

CUADRO 36.1 Propiedades de un conservante ideal para la formulación de colirios

- Amplio espectro
- Rápido poder germicida
- No ser tóxico
- No ser irritante
- No inducir reacciones alérgicas
- Compatible con el resto de componentes
- No ser adsorbido en el material de acondicionamiento primario
- Resistente a la esterilización

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

posible la película precorneal. Los colirios destinados a operaciones quirúrgicas no han de contener conservantes antimicrobianos y, por lo tanto, se acondicionan en envases unidosis. Los conservantes más comunes en la formulación de preparados oftálmicos son los siguientes:

- *Cloruro de benzalconio (0,002-0,010%):* posee propiedades tensioactivas y, por lo tanto, causa la desestabilización de la película precorneal y favorece la penetración de fármacos al aumentar la permeabilidad de la córnea. Si se incorpora EDTA se potencia su efecto, y es posible formularlo a menores concentraciones.
- *Digluconato de clorhexidina (0,005-0,020%):* es menos activo que el cloruro de benzalconio y tiene efecto sobre las levaduras.
- *Fenilmercurio borato (0,002-0,008%):* no indicado en formulaciones que tengan que aplicarse durante períodos prolongados, ya que puede precipitar el mercurio y puede provocar problemas de visión.
- *Tiomersal (0,001-0,008%):* menor tendencia a causar precipitación del mercurio y reducción de la visión, pero actúa de manera más lenta.

Las preparaciones oftálmicas semisólidas pueden ser pomadas o geles. En general, se recurre a este tipo de formulaciones para aumentar el tiempo de liberación del fármaco (que va disuelto o suspendido), favorecer el tiempo de residencia de la formulación[2], disminuir la absorción sistémica y, por lo tanto, los posibles efectos secundarios asociados, o favorecer la lubrificación de la formulación (p. ej., geles formulados con metilcelulosa o poliacrilatos sin fármaco). Por contra, estas formas farmacéuticas pueden causar distorsión en la visión, y son más alergénicas al estar más tiempo en contacto con la mucosa. En su preparación se han de seleccionar bases que sean capaces de fundir a 33 °C (temperatura de la superficie corneal) y que sean autoemulsionables con la lágrima.

Dentro de los sistemas de cesión modificada se pueden encontrar por esta vía sistemas matriciales, sistemas reservorio, con cubiertas con zonas solubles para que se generen poros que controles la liberación del fármaco, y sistemas mixtos. Estos sistemas son, por lo general, más efectivos, disminuyen la frecuencia de administración y, por lo tanto, facilitan el cumplimiento del régimen posológico propuesto, ceden el fármaco de manera constante, evitando picos de liberación, y, por lo tanto, requieren menos aditivos en su formulación. Se pueden clasificar en dos grandes grupos: solubles en la lágrima e insolubles. Los sistemas insolubles presentan la desventaja de que han de ser eliminados después de la liberación del fármaco, ya que no son eliminados de forma natural (p. ej., Ocusert®). Los sistemas solubles, que son eliminados de forma gradual después de su aplicación en el ojo, presentan un diseño sencillo, basado en productos bien adaptados a su aplicación oftálmica y que pueden ser fácilmente preparados por métodos convencionales, como compresión o moldeo. Los términos «soluble» y «erosionable» no son intercambiables, y corresponden a procesos químicos distintos. La verdadera disolución ocurre principalmente por el hinchamiento del polímero, mientras que la erosión se corresponde más con procesos hidrolíticos de origen químico o enzimático. Los dispositivos bioerosionables están formados por matrices homogéneas en las que el fármaco se puede encontrar incluido en un recubrimiento hidrofóbico. En estos sistemas la liberación puede ser controlada mediante la incorporación de surfactantes, ya que estos modificarían el grado de erosión del dispositivo y, por lo tanto, la liberación del fármaco. De manera alternativa, algunos autores han propuesto el uso de lentes de contacto blandas cargadas con diversos fármacos, como dispositivos de liberación de fármacos con resultados muy prometedores. En la actualidad las investigaciones en esta vía se centran en diseñar dispositivos solubles y con unos costes industriales aceptables, que soslayen los efectos adversos de las formulaciones actualmente comercializadas. En este sentido, el uso de la nanotecnología está revolucionando el desarrollo galénico de formas de uso oftálmico.

Respecto al control de calidad de los preparados oftálmicos, según la Real Farmacopea Española, todos los preparados oftálmicos han de cumplir dos ensayos: el ensayo 2.6.1, de esterilidad, y el ensayo 2.9.28, de masa o volumen extraíble. En el ensayo de esterilidad se especifica que lo ha de satisfacer tanto la formulación

[2]Se recomienda aplicar la formulación por la noche para aumentar el tiempo de permanencia y obviar los efectos adversos inherentes a la forma farmacéutica.

como los aplicadores o dispositivos que se suministren para su aplicación.

En función de la forma farmacéutica, la farmacopea indica otros ensayos que se han de cumplir. Así, por ejemplo, las soluciones han de ser claras y transparentes y carentes de partículas, o las suspensiones han de ser fácilmente resuspendidas por agitación en su caso. Otros controles serían, a modo de ejemplo, el control de pH, el ensayo de uniformidad de masa de preparaciones unidosis (2.9.5), el ensayo de uniformidad de contenido (2.9.6) o el ensayo de uniformidad de dosificación (2.9.40).

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CAPÍTULO 37

Formas de administración ótica y nasal

Elisabeth Peeters y Damián Córdoba Díaz

PREPARACIONES NASALES

La vía nasal es una vía de administración de fármacos de gran interés debido a sus numerosas ventajas respecto a otras vías de administración. En el cuadro 37.1 se presentan de manera resumida las ventajas e inconvenientes de esta vía de administración.

La Real Farmacopea Española define las preparaciones nasales como formulaciones líquidas, semisólidas o sólidas, que contienen uno o más principios activos y que están diseñadas para la administración en las fosas nasales con el objetivo de ejercer un efecto local o sistémico. En la actualidad la vía nasal es una de las rutas más estudiadas para la administración de fármacos peptídicos, como la insulina, la heparina, o fármacos de origen biotecnológico, no peptídicos, como las benzodiacepinas o la morfina, y vacunas. En estas últimas, se ha puesto de manifiesto la necesidad de incorporar adyuvantes para iniciar la respuesta inmune. En la tabla 37.1 se recogen algunos ejemplos de antígenos ensayados con su correspondiente sistema de liberación o adyuvante.

Indica, además, que, en la medida de lo posible, estas formulaciones no han de ser irritantes ni afectar negativamente a la funcionalidad de la mucosa nasal ni a la de sus cilios. Para ello, entre otros condicionantes, suelen ser isotónicas y presentan un pH lo más próximo posible al fisiológico. Respecto al acondicionamiento, la farmacopea indica que estas formulaciones pueden estar acondicionadas en envases unidosis o multidosis, provistos, si es necesario, de dispositivos que faciliten su administración. En el caso de preparados acuosos acondicionados en dispositivos multidosis, pueden contener conservantes.

En la actualidad, se han adaptado diferentes tipos de formas farmacéuticas para la administración de fármacos por esta vía, así tenemos, entre otras, gotas nasales, aerosoles nasales líquidos, polvos nasales, preparaciones nasales semisólidas, barras nasales y soluciones para lavado nasal. A todas ellas se les puede exigir el requisito de esterilidad cuando van destinadas a heridas abiertas. En relación con su carácter hidrófilo o lipófilo, por esta vía se pueden administrar ambos tipos de formulaciones; de esta manera se encuentran comercializadas gotas nasales acuosas y oleosas tipo solución, emulsión o suspensión para instilación o pulverización en las fosas nasales.

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS DE INTERÉS DE LA VÍA NASAL

La cavidad nasal presenta un volumen aproximado de 15 cm^3, una superficie de 150 cm^2 y se encuentra tapizada por una capa mucosa de tan sólo 2-4 mm de espesor. Las principales partes de la cavidad nasal son el vestíbulo nasal, el atrio, la región respiratoria, la olfatoria y la nasofaringe (fig. 37.1). En la tabla 37.2 se recoge la permeabilidad de las diferentes zonas de la cavidad nasal con sus principales características estructurales.

La región respiratoria es la parte principal de la cavidad nasal, y se encuentra dividida mediante

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

CUADRO 37.1 Principales ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos por vía nasal

Ventajas

- Soslaya el metabolismo hepático
- Metabolismo químico y enzimático bajo en comparación con la vía oral
- Elevada superficie de absorción como consecuencia de la presencia de microvilli
- Rapidez de inicio de la actividad farmacológica similar a la vía intravenosa
- Biodisponibilidad en magnitud similar para numerosos fármacos a la vía parenteral sin necesidad de perfundir tejidos
- Aceptación por parte del paciente
- Posibilidad de liberación de fármacos al cerebro debido a la presencia de receptores específicos y la circunvalación de la barrera hematoencefálica

Inconvenientes

- Impermeabilidad de la mucosa nasal a ciertos fármacos, fundamentalmente lipófilos
- Mucotoxicidad asociada al uso prolongado de ciertas formulaciones
- Necesidad de un sistema de dosificación de la formulación caro
- Posible falta de exactitud en la posología
- Limitada a fármacos potentes, debido a que, como máximo, es posible aplicar 200 μL de formulación por fosa nasal

repliegues internos en tres partes, denominadas cornetes superiores, medios e inferiores, lo que hace que la superficie interior sea muy elevada en comparación con su volumen. A este nivel se encuentra el epitelio respiratorio propiamente dicho, que es el revestimiento principal de la cavidad nasal humana y principal sitio de absorción sistémica. Está formado por células columnares seudoestratificadas con aproximadamente 300 microvilli por célula y que pueden ser ciliadas o no ciliadas. Histológicamente a este nivel también se pueden observar células basales entremezcladas con células caliciformes, conductos seromucosos y las aberturas de las glándulas seromucosas subepiteliales. Cada célula ciliada tiene aproximadamente 100 cilios; los cilios son protuberancias en la superficie de las células epiteliales parecidas a cabellos, de 5 a 10 μm de largo y de 0,1 a 0,3 μm de espesor, que baten con una frecuencia de aproximadamente 20 Hz para desplazar el moco dispuesto sobre el epitelio. Esta frecuencia puede verse afectada como consecuencia de variaciones en la temperatura, humedad relativa, pH y viscosidad del moco. Las células ciliadas son sensibles a diversos agentes químicos (medicamentos, aceites esenciales, drogas, como el tabaco o la cocaína, etc.), que pueden disminuir el movimiento de los cilios o incluso destrozar el epitelio. Este fenómeno es denominado «ciliotoxicidad». Las células en columna y las células caliciformes se encuentran en la parte apical de la capa de células adyacentes a la luz de la cavidad nasal, mientras que las células basales se encuentran adyacentes a la lámina basal, en el lado basolateral del epitelio. A continuación se dispone la lámina propia, la cual contiene numerosos vasos sanguíneos irrigados directamente por las arterias carótidas, nervios y glándulas, que hacen que esta zona se encuentre altamente inervada. Como consecuencia del abundante suministro de sangre y la elevada superficie de absorción, la región respiratoria presenta una elevada permeabilidad a la absorción sistémica de xenobióticos.

El mucus nasal constituye una capa de protección de 5 μm de espesor que recubre todo el epitelio, en la que pueden apreciarse dos partes: una capa superior de gel y una capa inferior más similar a una suspensión fluida. Es producida fundamentalmente por las glándulas submucosas, esto es, por las células productoras de moco propiamente dichas y las células serosas, aunque también se ha de considerar que un pequeño porcentaje es producido por las células caliciformes, como gránulos de mucus. La secreción mucosa es una mezcla compleja de numerosas sustancias constituida por agua (95%), mucina (2%), sales (1%), otras proteínas (1%) y menos de un 1% de lípidos. La mucosa nasal produce, además, IgA, que contribuye a la protección inmunitaria frente a virus y bacterias inhalados. El mucus nasal es responsable o participa de numerosas funciones fisiológicas, como protección física y enzimática del epitelio, aporte de humedad tanto al epitelio como al aire de

TABLA 37.1 Ejemplos de sistemas de liberación de vacunas por vía nasal

Antígeno	Sistema de liberación adyuvante
Toxina de la difteria	Quitosano
Virus influenza	Quitosano, liposomas, complejos inmunoestimuladores, toxina del cólera
Toxina tetánica	IL-12, liposomas
Antígeno de superficie de hepatitis B	CpG motifs, liposomas, nanopartículas catiónicas, micropartículas de ácido poliláctico glicólico
Antígeno de superficie de *Echinococcus*	Liposomas, complejos inmunoestimuladores
Antígeno de cobertura del virus respiratorio sincitial	Complejos inmunoestimuladores, toxina del cólera
Streptococcus grupo B	Toxina del cólera
Nucleoproteína de la rubéola	Complejos inmunoestimuladores

entrada, presenta carga eléctrica superficial, permite una adecuada transferencia de calor y actúa como adhesivo de partículas extrañas. Esta última propiedad junto con el movimiento de los cilios hace que el moco, con partículas extrañas adheridas, se vaya desplazando hacia la nasofaringe para su deglución o eliminación mediante tos refleja. Esto es lo que se denomina «aclaramiento mucociliar», y constituye un mecanismo de defensa inespecífico al bloquear el paso de sustancias potencialmente peligrosas. En humanos se estima que el tiempo adecuado de aclaramiento mucociliar debe oscilar entre 12 y 15 min, y que un tiempo superior a 30 min puede considerarse anómalo. Alteraciones en este sistema, fisiológicas o como consecuencia de la administración de medicamentos, pueden derivar en la colonización bacteriana de la mucosa nasal, que puede resultar en infecciones agudas o crónicas.

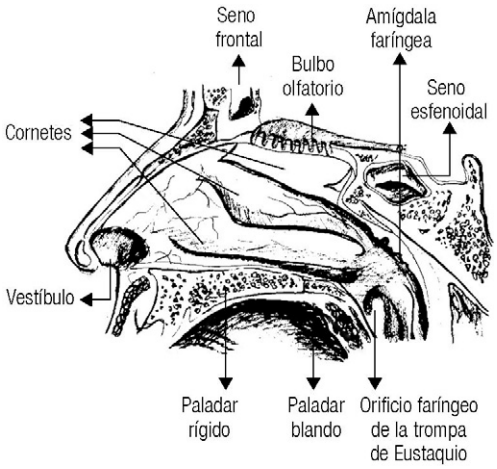


FIGURA 37.1 Esquema de la cavidad nasal.

Numerosos fármacos (propanolol, atropina, ciertos antihistamínicos o algunos anestésicos) y excipientes (conservantes mercuriales, clorbutanol o cloruro de benzalconio en función del pH) han demostrado que son capaces de ralentizar el movimiento ciliar e incluso causar ciliotoxicidad. En algunos casos este efecto revierte al cesar la aplicación del medicamento. Por lo general, las formulaciones lipófilas también afectan negativamente al movimiento ciliar, por ello no es aconsejable formular gotas nasales oleosas. Sin embargo, sí es posible formular preparados tipo crema o pomadas para tratar afecciones de la zona vestibular, puesto que a este nivel no existen cilios.

CONDICIONANTES GALÉNICOS DE LAS PREPARACIONES NASALES

En primer lugar se ha de tener en cuenta que fármacos con propiedades fisicoquímicas muy diferentes son absorbidos a través de la mucosa nasal. Así se ha demostrado cómo la hidrofilia o lipofilia del fármaco no es un factor determinante en la absorción nasal, ya que, según la anatomía de la barrera nasal, diversos compartimentos separados podrían contribuir a la permeabilidad transnasal de fármacos.

Diversos autores han puesto de manifiesto que el volumen de dosificación máximo por esta vía no debe ser superior a 200 μL por fosa nasal. Esto supone una limitación muy seria al uso de

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

TABLA 37.2 Permeabilidad de las principales partes de la cavidad nasal

Área	Permeabilidad	Estructuras
Vestíbulo nasal	Baja permeabilidad	• Presencia de pelo • Epitelio celular estratificado, escamoso y queratinizado • Presencia de glándulas sebáceas
Atrio	Baja permeabilidad en la zona anterior y moderada en la posterior	• Células estratificas escamosas en la parte anterior • Células seudoestratificadas con microvilli en la parte posterior
Área respiratoria	Altísima permeabilidad	• Células columnares, ciliadas y seudoestratificadas con alto número de microvilli • Altísima inervación sanguínea • Elevada presencia de células secretoras
Área olfatoria	Acceso directo a líquido cerebroespinal	• Presencia de células nerviosas especializadas en la recepción olfatoria • Recibe parte de los nervios oftálmicos y maxilares trigéminos
Nasofaringe	Reducida	• Células ciliadas en la parte superior y epitelio escamoso en la parte inferior

ciertos fármacos, y que se ha de tener muy en cuenta en la fase de desarrollo.

Además del volumen administrado, también se ha de considerar el lugar de deposición en la cavidad nasal. Si es necesario prolongar el tiempo de permanencia de la formulación, es preferible depositarla en la parte anterior, debido a su aclaramiento mucociliar más lento. Por el contrario, si lo que se busca es un efecto sistémico rápido, es preferible situarla en la parte posterior, dado que esta zona presenta una elevada irrigación y gran superficie de absorción. Así, cambios mínimos en el diseño del dispositivo dosificador pueden afectar seriamente a la biodisponibilidad del fármaco.

Afectación de la motilidad mucociliar

Tanto el fármaco como los excipientes presentes en la formulación pueden afectar a la motilidad mucociliar, como ya se ha comentado. Si el fármaco posee un efecto ciliotóxico severo que no es posible enmascarar con los diferentes recursos tecnológicos, no podría ser formulado por esta vía. Los disolventes también pueden afectar al aclaramiento mucociliar. Así, se ha demostrado que el polietilenglicol es altamente ciliotóxico, causando una parálisis inmediata. Además, este excipiente es hipertónico, lo que hace que se produzca un paso de moléculas de agua desde la mucosa y que, por lo tanto, se alteren las características reológicas del mucus. Los disolventes lipófilos pueden llegar a comprometer la absorción del fármaco que incluyen, debido a que no llegan a mezclarse con el mucus, por lo que dificultan la puesta en contacto del fármaco con el epitelio. Además, la falta de adherencia de la formulación al moco hace que se desplace rápidamente a la faringe, que es una zona de tránsito y no de absorción de xenobióticos. En el caso de que por necesidades de la formulación final sea necesario emplear un solvente lipófilo, se ha de seleccionar uno con una acidez inferior a 0,2. En cualquier caso, siempre que sea posible, se aconseja emplear agua calidad farmacéutica como disolvente de elección.

Isotonicidad

Siempre que sea posible, la formulación ha de ser isotónica. En general, las formulaciones hipotónicas son mucho más dañinas que las formulaciones isotónicas o hipertónicas. Así, por ejemplo, el agua destilada causa un efecto ciliotóxico irreversible después de tan sólo 35 min de exposición. Las soluciones hiperosmóticas con valores de hasta 600 mOsm/kg son mejor toleradas.

pH

La formulación ha de tener un pH próximo a 7,4, aunque se considera adecuada entre 6,5 y 8,3. Para mantener el pH dentro de este rango, dada

TABLA 37.3 Principales polímeros mucoadhesivos estudiados por vía nasal

Fármaco	Polímero	Forma de dosificación
Hidrocloruro de morfina	Glutamato de quitosano	Aerosol, líquido o polvo
Calcitonina	HPC, MCC, quitosano-HCl	Líquido o polvo
Ciprofloxacina	HPMC, HBC, MC, EC	Gel
Apomorfina	Policarbofil, almidón modificado	Polvo
Insulina	Diversos grados de quitosanos, diferentes tipos de celulosas, almidones, carbopol, etc.	Aerosol, líquido o polvo

la baja capacidad amortiguadora del entorno, se aconseja incorporar a la formulación tampones, como el tampón fosfato (6,8-8,5) o el tampón TRIS (7,2-8,5). El tampón citrato no sería adecuado por su ciliotoxicidad. Otro aspecto importante a tener en cuenta es que la ciliotoxicidad de ciertos fármacos es directamente proporcional al pH, por lo que este criterio también se ha de tener muy en cuenta durante la fase de desarrollo.

Viscosidad

Diversos estudios han puesto de manifiesto cómo los pacientes prefieren gotas nasales con una ligera viscosidad en comparación con las soluciones. Para ello es posible incorporar a la formulación agentes viscosizantes tipo metilcelulosas, alcohol polivinílico o polímeros del ácido acrílico, entre otros.

Para favorecer la absorción de fármacos es posible incrementar el tiempo de residencia de la formulación en la cavidad nasal. Para ello se están desarrollando formulaciones mucoadhesivas mediante la incorporación de diversos polímeros, como los descritos en la tabla 37.3. La tendencia actual es investigar en polímeros que favorezcan estas estrategias con menos efectos secundarios que los actualmente empleados, así como el desarrollo de nuevos dispositivos de administración.

Surfactantes y promotores de absorción

Para lograr el efecto promotor estos excipientes pueden actuar:

1. Alterando la capa mucosa, disminuyendo su viscosidad o afectando a su continuidad. A modo de ejemplo tendríamos el laurilsulfato sódico, un surfactante, o el ácido caprílico, un ácido graso.
2. Disminuyendo la unión de las células del epitelio nasal como consecuencia del atrapamiento de iones de calcio. Este es el mecanismo principal de actuación de sustancias tipo EDTA.
3. Inhibiendo la degradación enzimática de la mucosa. Como, por ejemplo, la bestatina.
4. Formando micelas de fase reversa (en ocasiones pueden desarrollarse micelas de fase reversa con las membranas celulares, creando así un poro acuoso a través del cual penetra el fármaco).
5. Alterando la fluidez de la membrana por interacción con los fosfolípidos de la membrana, con proteínas de membrana o con ambos.

Las sales biliares y sus derivados serían un ejemplo de promotores de absorción que actúan por varios de estos mecanismos a la vez.

Conservantes

En general, los conservantes lipófilos causan un descenso, rápido pero reversible, en la frecuencia de los cilios, mientras que la mayoría de los hidrófilos pueden ser considerados directamente como ciliotóxicos. Una de las combinaciones más empleadas como conservante de formulaciones por esta vía es la de la solución de cloruro de benzalconio al 0,01% y EDTA-Na al 0,10%, debido a la sinergia entre ambos productos.

Elaboración y control

La mayoría de las preparaciones nasales no han de ser necesariamente estériles; sin embargo, en su fabricación, acondicionamiento, almacenamiento y distribución se han de mantener las condiciones necesarias para garantizar la calidad microbiológica del medicamento, debido al riesgo

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

de infecciones secundarias que pueden aparecer como consecuencia de lesiones en el epitelio nasal.

Las preparaciones nasales han de cumplir con los requerimientos de la Real Farmacopea Española. Así, las soluciones han de ser claras y libres de partículas en suspensión; las emulsiones no han de presentar signos de separación de fases y las suspensiones han de ser fácilmente resuspendidas previamente a su administración para garantizar una adecuada homogeneidad de dosificación.

Entre los aerosoles nasales tenemos tanto nebulizadores como dispositivos presurizados. En cualquier caso se presta especial atención al diseño del dispositivo de aplicación para que no dañe al epitelio nasal. En el caso de los sistemas presurizados, se ha de prestar especial atención a que el gas propulsor seleccionado no afecte a los mecanismos de aclaramiento mucociliar.

Las dosis unitarias de las gotas nasales y las dosis unitarias de los aerosoles nasales han de satisfacer los siguientes ensayos:

1. *Uniformidad de contenido:* ensayo de la Real Farmacopea Española 2.9.6, ya descrito en otros capítulos.
2. *Uniformidad de masa:* este ensayo se ha de realizar para gotas o aerosoles nasales en disolución, no los de tipo suspensión o emulsión. En el caso de las gotas se pesa el contenido de diez envases y se determina el valor medio. No más de dos de las masas individuales se desvían más del 10% de la masa media, y ninguna se desvía más del 20%. Para realizar el ensayo con las disoluciones tipo aerosol la farmacopea indica que se han de realizar cinco descargas consecutivas, esperando 5 s entre ellas, desechando su contenido. En este momento se pesa el envase, se descarga en su totalidad y se pesa de nuevo para por diferencia determinar el contenido. Realizar el ensayo con nueve unidades más seleccionadas al azar. El ensayo es satisfactorio si no más de dos de los valores individuales se desvían más del 25% del valor medio y ninguno se desvía más del 35%.
3. *Uniformidad de la dosis emitida:* este ensayo se ha de realizar para gotas o aerosoles nasales tipo suspensión o emulsión. Agitar un envase durante 5 s y hacer una descarga desechándola. Esperar al menos 5 s, agitar otros 5 s y volver a descargar desechando la cantidad emitida. Repetir este proceso tres veces más. Después de 2 s, expulsar una dosis a través del dispositivo atomizador en un envase colector. Recoger el contenido de este por lavados sucesivos y determinar el contenido del fármaco en la mezcla de los líquidos de lavado. Repetir el proceso para nueve envases más. La preparación satisface el ensayo si como máximo uno de los contenidos está fuera de los límites del ±25% del valor medio, y ninguno está fuera de los límites de ±35%. Si dos o tres de los contenidos individuales están fuera de los límites del ±25%, pero dentro de los límites del ±35%, repetir el ensayo con 20 envases más. La preparación satisface el ensayo si no más de tres contenidos individuales de los treinta están fuera de los límites del ±25% y ninguno está fuera de los límites del ±35% del valor medio.

PREPARACIONES ÓTICAS

A diferencia de las preparaciones nasales, los medicamentos administrados vía ótica tan sólo buscan ejercer un efecto local, no un efecto sistémico. Es posible administrar preparaciones líquidas, semisólidas o sólidas mediante instilación, pulverización, insufladas, aplicadas o usadas en lavados del pabellón auditivo. Por lo general, contienen un único fármaco, pero pueden contener uno o más principios activos en un vehículo apropiado que garantice su solubilidad y estabilidad.

Cuando un medicamento en solución es depositado en el canal auditivo externo, su capacidad de penetración al oído medio depende de la viscosidad y tensión superficial de la formulación, la posición de la cabeza del paciente, del tiempo que se mantiene la cabeza en dicha posición, de la presencia de aire en el canal externo (para obviar este efecto se puede aplicar una ligera sobrepresión en la zona) y del estado del conducto auditivo. Si este se encuentra bloqueado por exudados o por fenómenos inflamatorios, se recurre a la aplicación de tampones óticos que absorben la medicación líquida actuando de reservorio y aumentando el tiempo de contacto con el área afectada. Por último, se ha de considerar el riesgo de que la formulación alcance el oído interno a través de perforaciones en la membrana timpánica, causando un daño irreversible en los aparatos coclear y vestibular.

Según farmacopea, las diferentes formas de dosificación para la administración de preparados por esta vía son: gotas y aerosoles, preparaciones semisólidos, polvos, tampones y soluciones para lavado. En cuanto a su elaboración y control, indica que las soluciones tienen que ser claras y libres de partículas extrañas, las emulsiones estables (sin separación de fases) y que en las suspensiones se ha de garantizar un tamaño de partícula adecuado y controlado que asegure la capacidad de resuspensión mediante agitación de posibles sedimentos para homogeneizar la preparación antes de su uso. Las preparaciones óticas que se suministren en envases monodosis han de cumplir dos ensayos: el de uniformidad de masa (2.9.5) y el de uniformidad de contenido (2.9.6 ensayo B). Si el ensayo de uniformidad de contenido se aplicase a todos los principios activos, no sería necesario realizar el ensayo de uniformidad de masa. Por supuesto, si el producto es estéril, tendría que cumplir con el ensayo de esterilidad (2.6.1).

ASPECTOS BIOFARMACÉUTICOS DE INTERÉS DE LA VÍA ÓTICA

Se pueden diferenciar tres partes principales en la anatomía del oído: el oído externo, el oído medio y el oído interno. En la figura 37.2 se pueden apreciar las principales partes del oído.

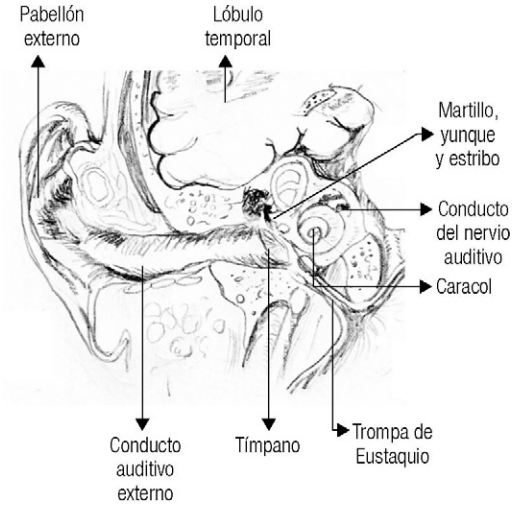


FIGURA 37.2 Vista esquemática del pabellón auditivo y sus principales partes desde un punto de vista biofarmacéutico.

El oído externo es la porción más visible del oído. Esta parte incluye la aurícula, el canal auditivo externo y la parte externa del tímpano. Aunque la palabra «oído» suele hacer referencia a la aurícula, esta no es esencial para oír, simplemente ayuda a congregar el sonido, pero es el canal auditivo externo el que ejerce un papel más importante. Si este no está abierto por algún motivo, la audición estará comprometida y el sonido amortiguado. El cerumen es una cera producida por glándulas exocrinas que se encuentran en la piel de la porción anterior del canal auditivo externo, en esta zona también se encuentran folículos pilosos. La piel de la parte anterior del canal auditivo externo está unida al cartílago, mientras que la fina piel de la parte interna del canal auditivo está prácticamente asentada sobre el hueso del cráneo. El canal auditivo externo termina en la capa más superficial del tímpano.

El oído medio o cavidad timpánica es una cavidad llena de aire detrás del tímpano que contiene los tres huesos del oído: martillo, yunque y estribo. La apertura de la trompa de Eustaquio está también localizada dentro del oído medio. El martillo está en contacto con la parte móvil del tímpano y es el primer transportador del movimiento vibratorio que procede de él. El yunque es el puente que transporta las vibraciones hasta el estribo y el estribo está adosado a la ventana oval. Cuando la ventana oval es empujada por la base del estribo se produce movimiento del fluido que está contenido en la cóclea.

El oído interno es también una cavidad hueca incrustada en el hueso temporal. Esta cápsula está formada por el hueso más denso del cuerpo humano. El oído interno está compuesto de canales llenos de líquido y unidos con un epitelio sensorial compuesto por células ciliadas. Estos cilios son estructuras filamentosas de proteína que penetran en el fluido de los canales. Estas células ciliadas son mecanorreceptores que liberan un neurotransmisor químico cuando son estimulados. Estos sensores tan sensibles necesitan un medio único rico en potasio para funcionar. Este medio se mantiene activamente mediante la endolinfa cerebral, la cual está sellada mediante fuertes uniones. Es debido a estas fuertes conexiones y al hueso tan denso que contiene el oído interno que este es un sistema aislado de muy difícil acceso, incluso al flujo sanguíneo, el cual se estima en 1/1.000.000 del rendimiento cardíaco.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Existe una membrana que separa el oído medio del oído externo. Esta membrana está formada por una capa externa, una media y una interna. La capa externa contiene los vasos sanguíneos y las fibras nerviosas, la capa media está formada por fibroblastos, colágeno y fibras elásticas, mientras que la capa interna es básicamente una continuación de las células mesoteliales que están a continuación de la escala timpánica de la cóclea. Las uniones entre las células son prácticamente inexistentes, y los espacios intercelulares son amplios. El oído interno incluye tanto el órgano de audición propiamente dicho la (cóclea) y un órgano sensorial que está en consonancia con los efectos que provoca tanto la fuerza de gravedad como el movimiento (laberinto o aparato vestibular).

El sonido es una forma de energía que se mueve a través del aire, del agua y de otras materias en forma de ondas de presión. Aunque el oído reconozca el sonido, es el cerebro y el sistema nervioso central los que realmente «oyen». Las ondas sonoras son percibidas por el cerebro a través de una descarga de impulsos producidos por las células nerviosas de la porción auditiva del sistema nervioso central. El oído simplemente transforma la presión de las ondas sonoras en señales de impulsos nerviosos que son enviados al cerebro.

Aunque el sentido del oído requiera una porción auditiva intacta del sistema nervioso central y funcional, además de un buen funcionamiento del oído en sí, la sordera humana se produce con más frecuencia debido a anormalidades en el oído interno, antes que por disfunciones nerviosas en el tracto del sistema auditivo central.

ALTERACIONES MÁS FRECUENTES DEL SISTEMA AUDITIVO

Debido a la gran complejidad del aparato auditivo, las patologías que le afectan no son fáciles de tratar en la mayoría de los casos.

Las otitis pueden dividirse, según su localización y cronicidad, en diversas modalidades:

- *Otitis externa aguda:* producida por una infección del tejido subdérmico del canal auditivo externo, se caracteriza por la aparición de edema y dolor. El tratamiento consiste en disminuir el edema mediante la aplicación de un tampón ótico empapado en una solución ácida (solución Burow), o en casos más severos recurrir al uso de corticoides en formulaciones semisólidas.
- *Otitis externa crónica:* es una inflamación seca caracterizada por una picazón severa. Respecto al tratamiento, es idéntico al de la otitis externa aguda, siendo aquí, además, fundamental mantener el canal externo limpio y seco.
- *Otitis media aguda:* consiste en una infección en el oído medio de origen viral o bacteriana, manteniendo la membrana timpánica intacta. Los organismos llegan al oído medio a través de la nasofaringe o a través de la trompa de Eustaquio. La aplicación de gotas nasales con un descongestivo mantiene abierta la trompa de Eustaquio y facilita el drenaje del material infeccioso.
- *Otitis media crónica:* este trastorno se caracteriza por una inflamación del oído medio debido a una lesión permanente en el oído medio. El tratamiento convencional implica el uso de gotas óticas con antibiótico frecuentemente asociado con corticoides. Como norma general, se ha de considerar que la aplicación de medicamentos en el oído medio debe realizarse únicamente cuando sea absolutamente necesario, ya que tanto el fármaco como los excipientes, especialmente el disolvente, pueden dañar el oído. De hecho, todos los componentes de la formulación pueden considerarse en cierta medida ototóxicos en función del tiempo de exposición. Se ha de considerar, además, que siempre existe la posibilidad de que los preparados destinados a utilizarse en el oído medio sean capaces de atravesar la membrana timpánica y llegar al oído interno (a través de la ventana redonda u ovalada), afectando seriamente al oído.

Otro trastorno común leve es un exceso de cerumen. El conducto auditivo externo se divide en dos partes: la parte lateral cartilaginosa (correspondiente con las dos terceras partes más externas) y la parte interior ósea. La piel que recubre el conducto óseo interno es de sólo 0,1 mm de espesor, está firmemente adherida al hueso subyacente y su función es la de protección y limpieza de la descamación de queratina por migración. La piel que recubre la parte cartilaginosa del canal es de 10 a 15 veces más

gruesa, y tiene una capa subcutánea bien desarrollada que contiene folículos pilosos, glándulas ceruminosas (similares a las glándulas sudoríparas) y las glándulas sebáceas (que se abren en los folículos del pelo). El cerumen es una mezcla de la secreción de estos dos tipos de glándulas y del epitelio escamoso exfoliado (que es el componente principal). También contiene glucopéptidos, lípidos, ácido hialurónico, ácido siálico, enzimas lisosomales e inmunoglobulinas. El cerumen debido a su pH de 5,2 a 7,0 ayuda a mantener un entorno ácido en el conducto auditivo externo, ejerciendo por ello un efecto antibacteriano; además, establece una barrera física que lubrifica y protege el oído, mientras que también lubrica y protege el canal auditivo. El cerumen, junto con restos de polvo y suciedad atrapados, migra, ayudado por el movimiento de la mandíbula, hasta la parte exterior, donde se seca y desaparece. Si este mecanismo de limpieza falla, el cerumen puede acumularse, ocasionando sordera, irritación, dolor, zumbido de oídos, mareos y vértigo. Existen diversos preparados óticos comercializados que disuelven parcialmente o ablandan el cerumen para favorecer su retirada por el personal sanitario.

CONDICIONANTES GALÉNICOS DE LOS PREPARADOS ÓTICOS

En la elección del solvente se ha de considerar el lugar de administración de la formulación (oído externo o medio), el estado de la membrana timpánica y su ototoxicidad. Como regla general, se recurre a la elección de solventes lipófilos si la formulación está destinada a la aplicación en el oído externo y a solventes acuosos, preferentemente agua, cuando va dirigida al oído medio. Si se selecciona un aceite se ha de prestar especial cuidado al grado de acidez y a su pureza. En cuanto a ejemplos de otros solventes acuosos, cabe destacar el uso de glicerol, propilenglicol y diversos macrogoles, como cosolventes. Respecto al glicerol, debido a su altísima higroscopicidad, está justificada su inclusión, ya que es capaz de captar el agua de los edemas. Respecto al propilenglicol y al macrogol, se ha de tener en cuenta que ambos cosolventes pueden actuar como promotores de la absorción a través de la membrana timpánica, y que son ototóxicos, por lo que se ha de reducir al mínimo el tiempo de exposición a estos componentes.

Según la Real Farmacopea Española se puede justificar la inclusión de excipientes cuando se busca ajustar la tonicidad, pH o viscosidad de la formulación, aumentar la solubilidad del principio activo, incrementar la estabilidad de la fórmula o proveerla de propiedades antimicrobianas adecuadas, siempre y cuando no afecten de manera adversa a la acción terapéutica de la formulación, no causen irritación local y no sean tóxicos a las concentraciones empleadas.

Las preparaciones para la aplicación en un oído dañado, en especial si el tímpano esta perforado, o si se usan previamente a una operación quirúrgica, han de ser estériles, carecer de conservantes antimicrobianos y presentarse en envases unidosis.

Formulaciones en desarrollo

Uno de los retos más interesantes de esta vía de administración de fármacos es poder acceder al oído interno. En la práctica otológica actual, es necesario poder acceder a esta cavidad por dos razones:

1. Para el tratamiento de la pérdida de audición ocasionada como consecuencia del ruido, enfermedades autoinmunes que afectan a nivel intracoclear o como consecuencia de infecciones virales o bacterianas.
2. Para administrar fármacos protectores de los efectos secundarios de otros fármacos, como puede ser el cisplatino (un potente anticancerígeno altamente ototóxico en el que se ha demostrado que su coadministración con diversos antioxidantes y aglutinantes de platino pueden reducir este efecto indeseable) o ciertos antibióticos, como la gentamicina (antibiótico ototóxico en el que se ha demostrado eficaz en la disminución de este efecto la coadministración con ciertos esteroides).

El acceso a la cóclea, sin embargo, se encuentra muy limitado como consecuencia de la presencia de una barrera, la barrera hematococlear, que es anatómica y funcionalmente, muy similar a la barrera hematoencefálica. Los fluidos extracelulares del oído pueden ser considerados, desde un punto de vista farmacológico, constituidos por cuatro componentes:

1. Circulación sistémica, altamente confinada a la *stria vascularis* y al fluido contenido en los capilares.
2. Perilinfa, un líquido muy similar en su composición al líquido cefalorraquídeo.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

3. Endolinfa, similar a la perilinfa, pero con un alto contenido en potasio, necesario para establecer el potencial electroquímico en las células sensitivas.
4. Fluido extracoclear del hueso de la cóclea, un medio de transición entre la perilinfa y la circulación sistémica.

De la misma manera que con la barrera hematoencefálica, por lo general, tan sólo es posible el paso de fármacos pequeños, con poca carga, preferentemente lipófilos y con baja unión a proteínas. Por esta vía, además, la presencia de carga positiva en el fármaco establece una dificultad adicional a la entrada de fármaco, ya que la rampa media se encuentra positivamente cargada. A la vista de lo anteriormente comentado, existen tres posibles estrategias para que un fármaco alcance niveles terapéuticos en el oído interno:

1. Administración sistémica de dosis elevadas. Es una estrategia muy frecuente en clínica, pero que, sin embargo, numerosos autores la cuestionan como consecuencia del alto número de efectos secundarios producidos. En la actualidad se está investigando en localizar dianas específicas a este nivel para poder dirigir de alguna manera al fármaco a su lugar de acción.
2. Administración intratimpánica realizada mediante perfusión en el oído medio para que el fármaco difunda a través de la membrana de la ventana redonda hasta el oído interno. Esta técnica, iniciada en la década de 1950 y que consistía en aplicar un tampón ótico y mantenerlo empapado de formulación con ayuda de una jeringuilla, en la actualidad ha sido sustituido por formulaciones de hidrogeles, liposomas catiónicos, micro y nanopartículas y microcatéteres. No obstante, esta modalidad está sujeta a variaciones inter e intraindividuales del grosor de la ventana redonda, de la propia capacidad del fármaco de penetrar a su través y de pérdidas de formulación que alcanza la faringe por la trompa de Eustaquio. Este método presenta menos riesgos de trauma en el oído interno, y en la mayoría de las ocasiones no es necesario anestesia general.
3. Administración intracoclear directa mediante cocleostomía de hueso circundante. En cuanto a las modalidades de liberación tendríamos una perfusión directa mediante microbombas o el uso de bombas osmóticas, entre otras. En esta modalidad las propiedades fisicoquímicas del fármaco no afectan a su concentración en el lugar de acción, puesto que este se deposita directamente. Sin embargo, se trata de un método que implica un riesgo elevado de causar daño coclear directo e indirecto por crecimiento de tejido alrededor del implante.

CAPÍTULO 38

Formas de administración cutánea

Begoña Elorza Barroeta y M. Ángeles Elorza Barroeta

INTRODUCCIÓN

La aplicación sobre la piel de agentes con actividad biológica es muy antigua. Los egipcios ya la utilizaban no sólo con fines cosméticos, sino también para la aplicación de venenos y fármacos. Pero hasta hace poco, la piel sólo era considerada una zona de aplicación de agentes terapéuticos de acción local. La aparición de intoxicaciones por la aplicación de sustancias de administración tópica puso de manifiesto el interés de utilizar fármacos que, atravesando la piel, produzcan una acción sistémica.

Actualmente la administración vía cutánea cumple dos objetivos:

1. *Lograr un efecto local:* la forma farmacéutica (vehículo) debe promover la absorción cutánea del fármaco, facilitar su localización en el lugar de acción, en la piel y reducir su incorporación a sangre o a linfa. Así, al disminuir la absorción sistémica podemos eliminar los efectos secundarios perjudiciales, y si el vehículo penetra en la piel puede actuar controlando la liberación, prolongando la acción del fármaco y evitando los efectos derivados de una concentración local excesiva.
2. *Lograr un efecto sistémico:* el vehículo debe facilitar la absorción percutánea o transdérmica, que permite al fármaco atravesar la piel e incorporarse a los sistemas sanguíneo o linfático. Los beneficios que nos reporta esta absorción transdérmica es la eliminación del efecto del primer paso, y si el vehículo penetra en la piel puede actuar como un sistema de liberación controlada, prolongando la acción del fármaco.

Así, cada vez son más los fármacos que administrados por vía tópica mediante distintos dispositivos son capaces de proporcionar niveles sistémicos suficientemente altos como para lograr efectos analgésicos, antihipertensivos, antianginosos, de sustitución hormonal, etc.

ESTRUCTURA Y FUNCIÓN DE LA PIEL

La piel es el órgano más extenso y accesible del cuerpo humano, proporciona el 10% de la masa corporal y tiene una superficie aproximada de 1,8 m^2. Es bastante compleja tanto en su estructura como en su función. Entre sus funciones se encuentra la protección del medio interno frente a determinadas agresiones externas, así como la regulación de la temperatura corporal, el mantenimiento del equilibrio hidroeléctrico, la absorción de la radiación ultravioleta y la captación de las señales sensitivas. Tiene actividad biosintética, por ejemplo, la vitamina D se sintetiza en la piel, y metabólica, dado que enzimas como estearasas, peptidasas, aminopeptidasas, entre otras, se encuentran en la piel, aunque su actividad es inferior a la del hígado, así, fármacos como testosterona se metabolizan en la piel (Schaefer, 2008). En cuanto a su estructura está formada por tres capas superpuestas: epidermis, dermis e hipodermis o tejido subcutáneo.

La *epidermis* tiene un espesor aproximado de 150 μm, consta a su vez de cinco capas:

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

stratum corneum, la más externa, *stratum lucidum*, *stratum granulosum*, *stratum spinosum* y *stratum germinativum*. Todos los componentes del *stratum corneum* se originan en la capa basal de la epidermis, el *stratum germinativum*. Todas las capas, excepto el *stratum corneum*, forman lo que se conoce como «epidermis viable», donde se localizan los melanocitos, que producen melanina, la cual protege la piel frente a las radiaciones, las células de Langerhans, responsables de la respuesta inmune de la piel. Cada 28 días las células procedentes del *stratum germinativum*, que están en continua mitosis, llegan a la capa córnea, que está formada por células queratinizadas inactivas biológicamente. La *dermis* tiene un espesor de 3 a 5 mm, dependiendo de la parte del cuerpo. Es el componente principal de la piel humana y está constituida por tejido conectivo con fibras de elastina, colágeno y reticulita, embebidas en una matriz de mucopolisacáridos. Proporciona a la piel propiedades elásticas y de resistencia a la deformación, y da el soporte necesario a los folículos pilosos, glándulas sebáceas y sudoríparas, a las terminaciones nerviosas y a los vasos linfáticos y sanguíneos que se encuentran debajo del *stratum germinativum*. El *tejido subcutáneo o hipodermis* es la capa más profunda de la piel, está formada por tejido adiposo, entre sus funciones está la reserva de energía, por su composición es aislante del calor y se encarga de mantener la temperatura corporal, y por su estructura actúa como amortiguador de traumatismos.

Entre los *apéndices de la piel* podemos distinguir los folículos pilosos con las glándulas sebáceas asociadas, están presentes en toda la superficie de la piel, excepto labios, palmas de las manos y planta del pie, y llegan hasta la hipodermis, ofreciendo una vía de penetración profunda de la piel. Las glándulas sebáceas producen sebo, que lubrica y protege la piel y está involucrado en la regulación del pH en la superficie de la piel. Las glándulas sudoríparas ecrinas ejercen un papel importante en la termorregulación, y producen una solución hipotónica conocida como «sudor», y las glándulas sudoríparas apocrinas se encuentran en las axilas y en las regiones púbica y perianal y las uñas.

VÍAS DE PENETRACIÓN DE LA PIEL

Una de las funciones más importantes de la piel es evitar la pérdida de agua y fluidos corporales, así como la entrada de agentes externos, esta función se conoce como «función barrera de la piel», y fundamentalmente la ejerce la capa más externa de la piel, el *stratum corneum*, que es el factor limitante de la penetración de fármacos. La capa córnea tiene un espesor de 10 a 25 μm, según esté seca o húmeda, y está formada por células queratinizadas ricas en proteínas, los corneocitos, que son muy insolubles y muy resistentes al ataque químico. Estos corneocitos están unidos entre sí por bicapas lamelares lipídicas, altamente estructuradas, compuestas principalmente por ceramidas, ácidos grasos libres, colesterol, ésteres de colesterol y triglicéridos, que le dan a la capa córnea un aspecto de ladrillo y cemento. Por lo tanto, la capa córnea intacta es la barrera que limita la velocidad de penetración de fármacos a través de la piel. Hay tres vías por las que una molécula puede atravesarla: por los dominios lipídicos intercelulares, vía transcelular o vía apéndices. Estas vías no son mutuamente exclusivas, y es posible que la mayoría de las moléculas penetren en el *stratum corneum* por una combinación de ellas. Aunque la ruta intercelular parece ser la vía difusional predominante para la mayoría de las moléculas que atraviesan la capa córnea, los agentes activos no polares entran en esta capa por la ruta intercelular, mientras que los polares lo hacen por la transcelular (fig. 38.1). Las glándulas sebáceas son más permeables que los corneocitos, por lo tanto, la unidad pilosebácea constituye una vía alternativa que permite a los fármacos iónicos y moléculas polares grandes alcanzar la dermis, evitando la impenetrabilidad del *stratum corneum*.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN TÓPICA

Las formas farmacéuticas de aplicación tópica las podemos clasificar en tres grupos: formas sólidas (polvos dérmicos), formas líquidas (lociones

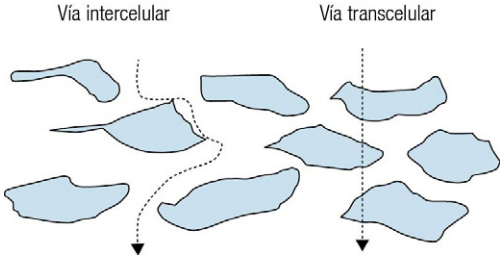


FIGURA 38.1 Penetración de fármacos a través de la capa córnea vía intercelular y transcelular.

y linimentos) y semisólidas (pomadas, cremas, pastas y geles).

Polvos dérmicos

Los polvos se obtienen por división sucesiva de productos sólidos y secos hasta obtener partículas homogéneas con un intervalo de tamaño desde 0,1 mm, polvos muy finos, hasta 1 mm. Sus componentes son almidón, talco, estearato de cinc y caolín. Aplicados sobre la piel forman una capa finísima con propiedades refrescantes, vasoconstrictoras, antiinflamatorias, antipruriginosas, y también ejercen protección mecánica, por ejemplo, cuando se aplican en los pliegues cutáneos para protegerlos del roce.

Linimentos y lociones

Los linimentos son preparados líquidos constituidos por una solución alcohólica u oleosa o bien por una emulsión que contiene las sustancias activas destinadas a aplicación externa, y se aplican con fricción. Las lociones son soluciones o suspensiones acuosas en las que se evapora el agua para dejar una cubierta uniforme de polvo. La evaporación enfría y suaviza la piel, por esto se suelen utilizar en el tratamiento de áreas de la piel con inflamación. Pueden utilizarse para diluir las emulsiones de tipo agua en aceite, y se aplican sin fricción.

Pomadas

Las pomadas son preparados semisólidos, de consistencia blanda, untosa y adhesiva, con características de flujo plástico, a menudo anhidras, contienen fármacos disueltos o dispersos para aplicación externa sobre la piel o mucosas o con el fin de ejercer una acción local o dar lugar a la penetración cutánea. En la definición de pomadas la Farmacopea de Estados Unidos incluye bases oleosas, bases de emulsión, tanto aceite en agua como agua en aceite, y bases hidrosolubles. En términos no oficiales, las bases oleosas se describen como pomadas, las bases en emulsión se pueden denominar crema o lociones y cualquiera de las anteriores que contenga gran cantidad de polvos se puede conocer como pasta:

1. *Bases hidrocarbonadas u oleosas*. Las sustancias que más se utilizan en su formulación son: vaselina o vaselinas modificadas, parafinas o parafinas con polietileno (geles), aceites vegetales, grasas animales, glicéridos sintéticos y ceras, según los requerimientos de viscosidad, y tienen alto grado de compatibilidad con muchos agentes bioactivos. Todas ellas forman vehículos grasos y oclusivos, denominados «emolientes» en términos dermatológicos, que inducen a la hidratación de la zona de aplicación y mantienen una capa acuosa de cierto espesor en la interfase vehículo/piel. Estas bases oleosas presentan una buena estabilidad, excepto las preparadas con grasas animales, que se oxidan con facilidad. El mayor problema es que son untuosas, difíciles de eliminar y pueden manchar la ropa.
2. *Bases de absorción*. Se preparan con bases anhidras que absorben agua para convertirse en emulsiones w/o o por bases hidratadas que son emulsiones w/o capaces de absorber agua adicional. En ambos tipos de base, al menos uno de los emulgentes es la lanolina, lanosterol u otros esteroles, ésteres de sorbitano, monoglicéridos y alcoholes grasos. En el caso de la lanolina, puede producir reacciones inesperadas, en su caso se utilizan lanolinas purificadas. Las bases de emulsión son emolientes, mientras que las anhidras se utilizan cuando la presencia causa problemas en la estabilidad del principio activo. Al igual que las bases hidrocarbonadas, las bases de absorción son untuosas y de difícil eliminación.
3. *Bases de emulsión*. Son las bases para pomadas más utilizadas, y habitualmente se denominan «cremas». La fase oleosa suele estar constituida por vaselina o vaselina líquida con alcoholes de alta masa molecular, como el alcohol cetílico o el esteárico, la fase acuosa generalmente tiene mayor volumen que la oleosa, y contiene los conservadores, estabilizadores, antioxidantes y tensioactivos. El agente activo puede incorporarse en una de las dos fases, en función de su coeficiente de reparto, o bien se puede añadir a la emulsión una vez terminada. Los emulsionantes pueden ser aniónicos, como el laurilsulfato sódico o el estearato de trietanolamina, son estables en medio ácido y permiten ajustar el pH entre 4,5 y 6,5. Según su estructura química pueden ser irritantes en la piel. Los tensioactivos catiónicos se utilizan poco, porque son irritantes en la piel y los ojos. Los no

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

iónicos tienden a ionizarse en solución. Estas bases no son untuosas, no producen oclusión y son lavables. Se eliminan de la piel con facilidad.

4. *Bases hidrosolubles.* Estas bases se pueden preparar con excipientes miscibles en agua o con soluciones acuosas gelificadas conocidas como «geles». El principal excipiente hidrosoluble es el polietilenglicol, que, dependiendo de la masa molecular, puede tener aspecto líquido (PEG 400) o sólido (PEG 6000). Son sustancias no volátiles, químicamente inertes y en la piel son inocuos y no irritantes. Cuando estas bases hidrosolubles están formadas por geles, en su composición encontramos: agua, propileno, y/o polietilenglicol y agentes gelificantes, como los derivados de la carboximetilcelulosa, que tienen carácter no iónico, diversos ácidos poliméricos redispersables en agua, pero insolubles en ella que se conocen como «carbómeros», sílice coloidal de aluminio y magnesio (Veegum®), que además de gelificante es agente emulsionante y suspensor, y se utiliza como estabilizante de geles, el alginato sódico: coloide hidrófilo que funciona a pH entre 4,5 y 10 y conservadores para evitar el crecimiento bacteriano. Estas bases hidrosolubles no poseen capacidad oclusiva y no favorecen por sí mismas la retención de fármacos. Sus ventajas son la acción favorable sobre la piel y su fácil eliminación por lavado.

Cremas

Las cremas son pomadas en forma de emulsiones tipo aceite en agua o agua en aceite, de aspecto líquido viscoso o semisólido y de consistencia blanda, más fluida que las pomadas y con flujo newtoniano o seudoplástico. Las cremas tipo aceite en agua son lavables con agua y en caso de piel normal o con una ligera sequedad, ya que las gotitas oleosas están dentro de la fase acuosa, y se absorben rápidamente por la piel sin dejar rastro. La fase acuosa se evapora, dejando un efecto refrescante y aumentando la concentración de agente con actividad biológica en la película adherente, con lo que favorece la absorción cutánea. Si la piel está seca o con dermatosis crónica, se recomiendan las cremas agua en aceite. En este caso, en el interior están las gotitas de agua rodeadas de la fase oleosa, no se absorben rápidamente, y el efecto oclusivo reduce la pérdida transepidérmica.

Pastas

La Farmacopea de Estados Unidos las define como formas farmacéuticas semisólidas que contienen uno o más agentes bioactivos destinados a su aplicación tópica. Son pomadas de consistencia más sólida, dado que tienen mayor cantidad de polvos insolubles incorporados a la base de la pomada, los principios activos se pueden adicionar en forma sólida o líquida. Hay dos tipos de pastas: pastas grasas, como, por ejemplo, la pasta de óxido de cinc, o pastas acuosas, formadas por un gel acuoso, por ejemplo, la carboximetilcelulosa sódica. Las pastas grasas son pomadas que contienen un 50% de polvos, lo que les confiere un aspecto rígido y seco, y son razonablemente adsorbentes si están formadas con vaselina. Presentan buena adherencia a la piel y son poco oclusivas. Por todas estas propiedades son adecuadas en el tratamiento de lesiones húmedas. Su consistencia ofrece un cierto grado de protección frente a lesiones mecánicas o químicas, y no es necesario el uso de vendajes.

Cataplasmas

Son los preparados farmacéuticos más antiguos. Se pueden definir como una masa blanda y húmeda de alimentos, vegetales, semillas, etc., que por lo general se aplica en caliente y envuelta en una tela. Los materiales presentan carácter adsorbente, que junto con el calor explican su popularidad.

Geles

Los geles son sistemas semisólidos que se caracterizan por una estructura continua que les confiere propiedades de sólido. Un gel polar típico consta de un polímero natural y un líquido hidrofílico. Los polímeros que se utilizan en la preparación de los geles pueden ser de origen natural, como las gomas de tragacanto, pectinas, agar y ácido algínico. Dentro de los materiales semisintéticos, los más utilizados son los derivados de la celulosa, como metilcelulosa, hidroximetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa y carboximetilcelulosa, o sintéticos, como el grupo denominado carbopol. También se pueden utilizar ciertas arcillas, como la bentonita y Veegum®. Siempre que el agente terapéutico no se una al polímero o a la arcilla, los geles que forman liberan bien los principios activos, ya que los poros que forman la matriz permiten una difusión relativamente libre de las moléculas, siempre que no sean grandes.

CRITERIOS FISICOQUÍMICOS PARA LOS PREPARADOS DERMATOLÓGICOS

Cuando se desea una forma farmacéutica de aplicación tópica, durante su preparación y almacenamiento debemos estudiar los siguientes criterios:

1. Estabilidad de los componentes de la formulación: agentes terapéuticos y coadyuvantes. Una de las primeras dificultades es la evaluación de la estabilidad química del fármaco y los coadyuvantes en el vehículo. Se suelen realizar ensayos de estabilidad acelerada a temperaturas elevadas. Estas altas temperaturas en un sistema multifásico pueden dar lugar a fractura del vehículo.
2. Comportamiento reológico. Cuando se almacenan incorrectamente los sistemas heterogéneos, pueden presentar problemas de estabilidad y consistencia. Las emulsiones pueden romperse, las cremas y suspensiones aglomerarse y endurecerse, las pomadas y geles exudar y contraer sus matrices. Por todos estos problemas se deben llevar a cabo los estudios reológicos.
3. Pérdida de agua y otros componentes volátiles. Los preparados que contienen disolventes volátiles pueden perderlos en el almacenamiento, bien a través de los recipientes que los contiene o bien a través de las tapas mal cerradas.
4. Homogeneidad. Se estudian parámetros como separación de fases y formación de exudados en pomadas y geles.
5. Tamaño y distribución del tamaño de las partículas dispersas. En suspensiones y emulsiones el aumento de tamaño de partícula por agregación y/o fusión muestra la inestabilidad de la formulación.
6. Control del pH. En formulaciones con inestabilidad presentan grandes alteraciones del pH.
7. Contaminación por partículas extrañas.

VÍA TRANSDÉRMICA

La administración tópica de agentes bioactivos con el objetivo de conseguir un efecto sistémico es una práctica relativamente reciente. El conocimiento de la piel y la posibilidad de administrar fármacos a través de ella llevó en la década de 1970 al desarrollo de los sistemas transdérmicos como forma terapéutica para la administración de principios activos. La absorción percutánea está relacionada con la transferencia del principio activo desde la superficie de la piel a través de la capa córnea, bajo la influencia de un gradiente de concentración y su consecuente difusión por todas las capas de la piel hasta llegar a la circulación sistémica (fig. 38.2). La penetración

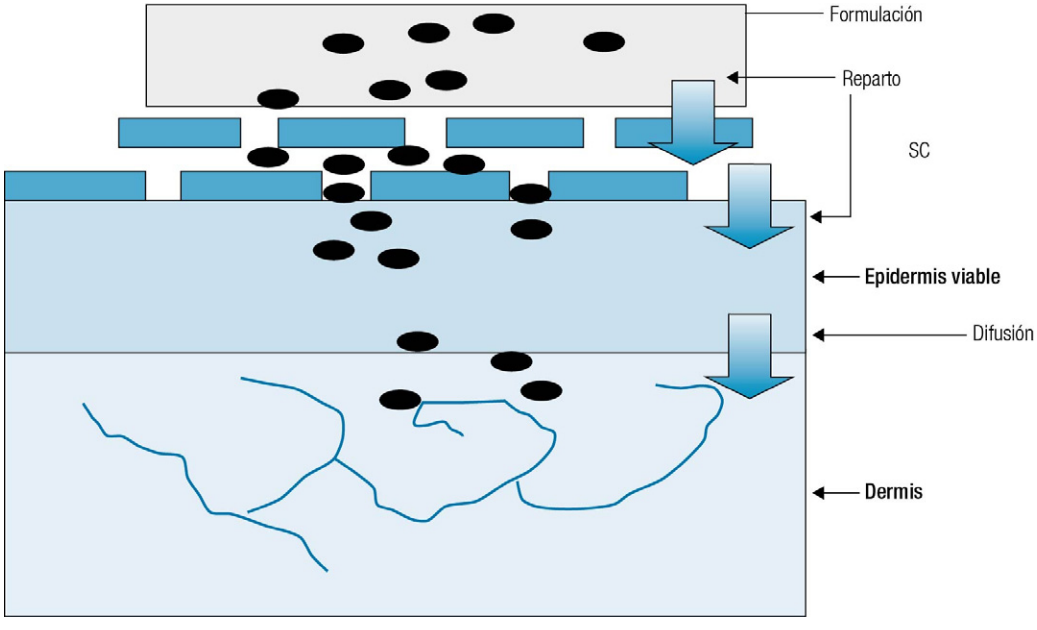


FIGURA 38.2 Etapas de absorción percutánea del fármaco hasta alcanzar la circulación sistémica.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

molecular a través de las diferentes capas de la piel está limitada por la resistencia difusional que oponen dichas capas, aunque el paso limitante de la absorción percutánea es la difusión por el *stratum corneum*. Como resultado de la naturaleza de la capa córnea, el transporte de solutos a través de la piel es un proceso de difusión pasiva que se puede expresar por la primera ley de Fick:

$$J = \left(\frac{DK}{h}\right)\Delta C$$

donde: *J* es el flujo ($\mu g \times cm^{-2} \times s^{-1}$); *D* es el coeficiente de difusión del soluto en la capa córnea ($cm^2 \times s^{-1}$); *K* es el coeficiente de reparto entre el vehículo y la piel; *h* es el espesor de la capa córnea (cm), y ΔC es la variación de concentración a través de la membrana ($\mu g \times cm^{-3}$).

Esta ecuación nos indica que el flujo es directamente proporcional al gradiente de concentración a través de la membrana. En ciertas condiciones D, K y h son constantes y la ecuación anterior podemos escribirla de la siguiente manera:

$$J = P\Delta C$$

donde la constante de proporcionalidad (P) se conoce como coeficiente de permeabilidad ($cm \times s^{-1}$):

$$P = \frac{DK}{h}$$

Si consideramos la piel como una membrana bilaminada constituida por una capa lipófila (el *stratum corneum*) y otra hidrófila, constituida por la epidermis viable y la dermis, que se conoce como «tejido viable», el coeficiente de permeabilidad a través de la piel se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$P = \frac{D_v D_s}{Kl_v D_s + l_s D_v}$$

donde: *K* es el coeficiente de reparto del agente terapéutico entre la capa córnea (s) y el tejido viable (v) y l_s, l_v, D_s y D_v son, respectivamente, el espesor y el coeficiente de difusión en cada lámina.

Si la difusión del agente activo es muy lenta en el *stratum corneum*, $K\, l_v\, D_s < l_s\, D_v$, luego la permeabilidad podemos expresarla de la siguiente manera:

$$P = \frac{D_s}{l_s}$$

En este caso la permeabilidad en la piel sólo está controlada por la capa córnea. Si la difusión a través del *stratum corneum* es rápida, $K\, l_v\, D_s > l_s\, D_v$, en este caso la permeabilidad será:

$$P = \frac{D_v}{Kl_v}$$

El parámetro que influye en la permeabilidad es el coeficiente de reparto entre la capa córnea y el tejido viable.

Cuando se estudia la absorción en la piel de un fármaco, se suelen utilizar celdas de difusión bien estática o dinámica, donde la membrana que separa el compartimento donador del receptor puede ser piel humana o de diferentes animales. Se supone que en el inicio del experimento la concentración de agente farmacológico en la piel y en el compartimento receptor es 0. A diferentes tiempos se determina la cantidad de fármaco por unidad de área, Q_t ($\mu g \times cm^{-2}$), y se representa gráficamente (fig. 38.3). Al cabo de cierto tiempo el flujo de principio activo a través de la membrana es casi constante, hemos alcanzado el flujo estacionario y se mantiene casi constante siempre que la cantidad de fármaco sea alta. La parte lineal de la

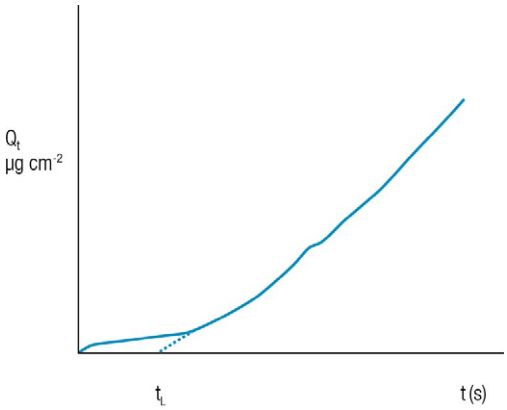


FIGURA 38.3 Determinación del tiempo de latencia.

curva se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$Q_t = \frac{DK\Delta C}{h}(t - t_l)$$

donde: t_l (s) se conoce como tiempo de latencia, que es el tiempo necesario para que se establezca un gradiente de concentración a ambos lados de la membrana *(lag time)*. Gráficamente es la intersección del tramo recto con el eje x:

$$t_l = \frac{h^2}{6D}$$

Podemos estudiar los factores que afectan a la penetración percutánea desde tres aspectos: biológico, características moleculares del penetrante y características del vehículo. La permeabilidad de las moléculas activas varía con la especie animal, edad, pH de la piel, temperatura medioambiental, la zona de aplicación, piel enferma o sana y el grado de hidratación de la piel. Es conocido que a mayor hidratación menor resistencia por parte de la capa córnea a la penetración, probablemente debido al hinchamiento de las estructuras compactas de la capa más externa de la piel, por eso la práctica de los vendajes oclusivos o la preparación de base de pomadas también oclusivas. Otro factor a considerar es el metabolismo epidérmico de los fármacos.

En general, la capacidad de los principios activos de difundir a través de las membranas biológicas va a depender de la masa y tamaño molecular, del grado de ionización, a partir de los cuales se puede determinar el coeficiente de difusión, de la solubilidad y del coeficiente de reparto. La capacidad intrínseca de penetración de las moléculas está determinada por el adecuado equilibrio lipófilo/hidrófilo. Otro de los factores determinantes es la concentración inicial del la molécula activa en la superficie de la piel. El grado de ionización del fármaco está determinado no sólo por el pH de la piel, sino también por el pH de la formulación. Otra característica del agente terapéutico que determina el reparto dentro de la piel es su actividad termodinámica en la formulación, el grado de actividad termodinámica se puede mejorar aumentando la concentración de principio activo. La primera etapa del proceso de penetración está representada por la liberación del fármaco, que está controlada por la formulación, siendo este el primer paso limitante del proceso. La primera ley de Fick muestra la influencia del vehículo en la absorción del fármaco. Si se modifica el vehículo de modo que la molécula terapéutica sea menos soluble en la piel, aumenta el coeficiente de reparto, y en consecuencia la permeabilidad. El gradiente de concentración está influenciado por el reparto del agente medicamentoso dentro de la piel. Compuestos con bajo coeficiente de reparto (log P) poseen baja permeabilidad, por su pobre reparto en los dominios lipídicos de la capa córnea, y los que tienen alto log P también presentan baja permeabilidad, por su escaso reparto en el tejido viable altamente hidrófilo.

En el cuadro 38.1 se presentan los beneficios y las limitaciones que afectan a la administración transdérmica de principios activos aplicados vía tópica.

PARCHES TRANSDÉRMICOS

Los parches transdérmicos son preparaciones farmacéuticas formadas por diferentes láminas, que contienen uno o varios fármacos, que se adhieren a la piel intacta para liberar los principios activos en el torrente circulatorio. En la tabla 38.1 se recogen las diferentes capas que conforman los parches y su función. El origen de estos parches son los emplastos o cataplasmas, y desde la aprobación en Estados Unidos del primer parche que contenía escopolamina se han registrado muchos parches transdérmicos. A diferencia de las formas farmacéuticas clásicas, los sistemas transdérmicos permiten el control de la posología y el mantenimiento de concentraciones plasmáticas constantes del agente bioactivo durante el tiempo de aplicación del sistema. Desde que se aplica el parche sobre la piel hasta que se alcanzan niveles constantes en plasma pasa un cierto tiempo (tiempo de latencia) que hace que estos sistemas estén indicados en el tratamiento de enfermedades crónicas. En la actualidad en estas formas farmacéuticas se administran fármacos que tratan numerosas patologías y síntomas, como cinetosis, cardiopatía isquémica, dolor crónico, epilepsia, ansiedad, control de natalidad, Parkinson, Alzheimer, tabaquismo, hipertensión, disfunción sexual femenina, hipogonadismo, etc.

El principio farmacocinético que se exige a todo sistema de esta naturaleza es que la liberación del fármaco desde el dispositivo sea menor que la penetración a través de la piel, de esta forma el factor limitante de la entrada en la piel

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CUADRO 38.1 Beneficios y limitaciones asociados a la absorción transdérmica de fármacos

Beneficios

- Evita la variación en la absorción y metabolismo asociado a la vía oral y los riesgos e inconvenientes de la vía parenteral
- Permite niveles plasmáticos sostenidos y controlados durante largos períodos de tiempo
- Posibilita la utilización racional de fármacos de tiempo de vida corta o con margen terapéutico estrecho mejorando su biodisponibilidad
- Reduce los efectos secundarios asociados a la toxicidad sistémica al reducir la magnitud y frecuencia de la dosis
- Evita el metabolismo del primer paso
- Mejora la aceptación y el cumplimiento por parte del paciente
- Permite la terminación del tratamiento fácilmente en el caso de reacciones adversas

Limitaciones

- Como la difusividad del soluto es inversamente proporcional a su tamaño, los fármacos tendrán una masa molecular $< 500\ g \times mol^{-1}$
- Suficiente solubilidad acuosa y lipídica, coeficiente de reparto log P entre 1 y 3
- Fármacos muy potentes con dosis diaria $< 50\ mg \times día^{-1}$ adecuada entre 5 y 20 $mg \times día^{-1}$
- Punto de fusión $< 200\ °C$ y solubilidad acuosa $> 1\ mg \times ml^{-1}$
- El metabolismo del fármaco en la piel puede afectar a su biodisponibilidad
- Irritación y sensibilización de la piel
- Variabilidad asociada a la piel enferma o sana

TABLA 38.1 Capas constitutivas de los parches y su función

Capa	Características	Función	Componentes
Cubierta exterior	Estructura laminar y oclusiva Impermeable al agua y componentes del sistema	Proteger al parche del entorno	Películas de vinilo, poliéster y polietileno, poliuretano
Depósito	Polímeros compatibles con resistencia química al fármaco	Contener al fármaco y excipientes	Polietilenglicol, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa
Barrera limitante	Membrana porosa o no o matriz adhesiva o no	Controlar la liberación del fármaco	Goma de silicona, poliuretano, copolímero etilenvinilo, polipropileno
Capa adhesiva	Fisicoquímica y biológicamente compatibles No debe alterar la cesión del fármaco	Fijar el sistema a la piel en los sistemas matriz. En los depósito no debe afectar a la difusión del fármaco	Poliisobutileno, poliacrilatos
Lámina protectora	Hipoalergénica, se retira antes de la aplicación	Proteger al sistema en el almacenamiento	Papel (no oclusiva) polietileno, policloruro de vinilo, poliéster metalizado
Fármaco	De elección margen terapéutico estrecho, tiempo de vida media corto, efecto primer paso	Mejorar la biodisponibilidad y el cumplimiento por el paciente	Escopolamina, nitroglicerina, fentanilo, estradiol, oxibutina, rotigotina, clonidina, enalapril, etc.
Excipientes	Promotores químicos, pueden o no llevarlos	Aumentar la permeabilidad de la capa córnea, mayores niveles terapéuticos	Alcoholes, etc.

es la liberación, es decir, está controlada por el parche y no por la absorción en la piel, para poder controlar las concentraciones plasmáticas. La velocidad de penetración R_p se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$\frac{1}{R_P} = \frac{1}{R_d} + \frac{1}{R_a}$$

donde: R_d es la velocidad de liberación del agente terapéutico y R_a la velocidad de absorción.

Podemos distinguir tres tipos de parches transdérmicos: sistemas controlados por difusión a través de matriz, sistemas adhesivos controlados por difusión y sistemas controlados por membrana o sistemas reservorios (fig. 38.4):

1. *Sistemas controlados por difusión a través de matriz.* El agente terapéutico está en una matriz polimérica que controla la difusión. El depósito se prepara disolviendo el fármaco y el polímero en un disolvente común, o bien el principio activo se dispersa en un polímero hidrófilo o lipófilo, se puede añadir plastificante y promotores de la penetración. La cesión está controlada por la concentración del agente terapéutico en la matriz y por la naturaleza química de la matriz y la geometría del dispositivo, no existe membrana de control y esta liberación es función de la raíz cuadrada del tiempo para obtener una cesión de orden 0. Las ventajas sobre los sistemas reservorios y adhesivos es que contienen mayor cantidad de fármaco en un área más reducida. El gradiente de concentración entre el parche y la piel hace que la difusión sea altamente eficaz. Un ejemplo de fármacos formulados en este sistema es la nitroglicerina. En algunos casos entre la cubierta y el reservorio llevan una lámina de aluminio.
2. *Sistemas adhesivos controlados por difusión.* La capa reservorio de la molécula activa es un polímero con propiedades adhesivas que controla la velocidad de liberación del principio activo. Este sistema puede estar constituido por una o varias capas del polímero adhesivo. Cuando hay más de una capa, una de ellas funciona como depósito y tiene una liberación rápida del fármaco, y las otras controlan la velocidad de difusión del principio activo. Estos sistemas no necesitan lámina adhesiva ni tampoco membrana, como en los sistemas reservorios, y a veces se incluyen como un caso especial de los sistemas matriciales.
3. *Sistemas controlados por membranas o sistemas reservorio.* En estos dispositivos el reservorio está formado por el polímero y la molécula activa. El reservorio puede ser: *a)* líquido, y está formado por lactosa y anhídrido silícico coloidal en silicona fluida, como ejemplo de fármaco tenemos la nitroglicerina; *b)* semisólido, en este caso está compuesto por un alcohol gelificado con hidroxipropilcelulosa, así se encapsula el fentanilo o el estradiol, *c)* o sólido, se utiliza un aceite mineral y un polímero adhesivo de poliisobutileno a los que se incorporan escopolamina o clonidina. El fármaco se libera a través de una membrana polimérica que puede ser porosa o no porosa con cierta permeabilidad al agente activo que controla la velocidad de cesión. Se espera que el perfil de liberación siga la ley de Fick. La velocidad de cesión se puede adecuar a las necesidades del principio activo variando la composición del reservorio o modificando la permeabilidad o el espesor de la membrana para conseguir una velocidad de liberación de orden 0.

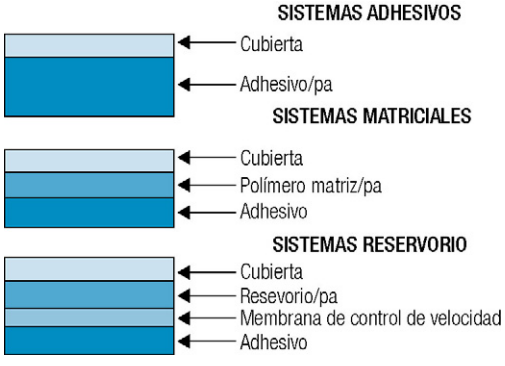


FIGURA 38.4 Diferentes tipos de parches.

Un híbrido entre los sistemas reservorio y matriciales son los parches controlados por microdepósitos, se preparan suspendiendo el agente activo en una solución acuosa de un agente solubilizante (p. ej., polietilenglicol), y se dispersan en un polímero lipófilo por homogenización a alta velocidad donde se forman miles de microdepósitos. La formación de estos

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

microdepósitos es muy inestable desde el punto de vista termodinámico, y se estabiliza por la adición de un agente entrecruzante del polímero para conseguir un disco de espesor y superficie constantes. La liberación del principio activo está controlada por los compartimentos del fluido y del polímero.

Evaluación de los parches transdérmicos

Los parches transdérmicos se han diseñado para mejorar la eficacia clínica de los principios activos y el cumplimiento por parte del paciente, mediante la cesión de una cantidad menor de agente terapéutico a una velocidad predeterminada. Por lo tanto, para evaluarlos se realizarán estudios fisicoquímicos, y estudios *in vitro* e *in vivo*. En la evaluación fisicoquímica se estudian parámetros como espesor, uniformidad de peso, determinación del contenido de fármaco, uniformidad de contenido, humedad, resistencia al plegado y a la tracción, la capacidad de adhesión. En los estudios *in vitro* se determina la cesión del principio activo desde parche mediante aparatos de disolución con paleta o USP o con celdas de difusión sin membrana limitante, y también se estudia la penetración en celdas de difusión, esta vez con membrana que puede ser piel de animales o humana y la correlación *in vivo/in vitro*. Los estudios *in vivo* se realizan en animales o en personas voluntarias.

ESTRATEGIAS PARA AUMENTAR LA PENETRACIÓN DE FORMULACIONES A TRAVÉS DE LA PIEL

Existe un elevado número de principios activos que no poseen la capacidad de atravesar la piel en una magnitud suficiente para lograr una absorción percutánea eficiente, y, por lo tanto, alcanzar los niveles terapéuticos requeridos. Una alternativa a este problema es la utilización de promotores de la penetración. Estos agentes (bioquímicos, físicos o químicos) favorecen el paso del fármaco en el *stratum corneum* y su posterior paso a través de la piel para alcanzar los vasos sanguíneos y linfáticos.

Las propiedades de un promotor de la penetración ideal serían: no poseer ninguna actividad farmacológica y ser químicamente inertes, no ser tóxico, estable, ni irritante, ni alergénico, debe ser compatible con los fármacos y excipientes de la formulación, la acción debe ser inmediata y el efecto predecible y adecuado, tras retirar el material de la piel debe recuperar de forma inmediata y completa su propiedad de barrera, el promotor no debe provocar pérdida de líquido, electrólitos ni otras sustancias endémicas de la piel.

La amplia variedad estructural de los promotores de la penetración determina que sus mecanismos de acción sean diferentes, pudiendo actuar de una o más formas (sobre los lípidos, modificando las proteínas o aumentando su coeficiente de reparto):

- *Acción sobre los lípidos.* El promotor interactúa con la bicapa lipídica altamente estructurada, rompiéndola o haciéndola más permeable a las moléculas del fármaco.
- *Modificación de las proteínas.* En particular los agentes con actividad superficial interactúan con la queratina de los corneocitos haciéndola más permeable.
- *Aumento del coeficiente de reparto.* Muchos solventes pueden modificar las propiedades disolventes del *stractum corneum*, aumentando de este modo el reparto de una segunda molécula dentro de la capa córnea.

Promotores químicos

PROFÁRMACOS

Son derivados terapéuticamente inactivos de un principio activo que mediante una bioconversión, es decir, una transformación química o enzimática en los tejidos viables, regeneran la sustancia activa. La formación de profármacos sólo es posible para aquellas sustancias que puedan mantener el equilibrio entre la forma no activa y la activa. Por ejemplo, queremos administrar a través de la piel un fármaco poco lipofílico, por lo tanto, poco permeable, lo podemos transformar en otro compuesto lipofílico y después de su absorción sufrir en las capas internas de la piel una transformación que origine nuevamente el principio activo.

PARES IÓNICOS

Las moléculas no difunden o se reparten rápidamente en la piel humana. Por esto se ha estudiado la formación de pares iónicos lipofílicos con el fin de aumentar la retención de especies cargadas a través del *stratum corneum*.

Esta estrategia implica la adición de especies con carga iónica contraria a la del agente activo formando un par iónico en el que la carga está neutralizada, de modo que el complejo pueda repartirse o atravesar el *stratum corneum*.

El par iónico se disocia en la epidermis viable, que es acuosa, y el agente iónico se puede difundir entre dermis y epidermis.

SISTEMAS EUTÉCTICOS

El punto de fusión del agente terapéutico influye en la solubilidad, y, por lo tanto, en la penetración en la piel. Así, a menor punto de fusión, mayor solubilidad del agente en un solvente dado, incluyendo los lípidos de la piel. El punto de fusión de un fármaco se puede disminuir formando una mezcla eutéctica. A relación constante, los componentes inhiben el proceso de cristalización de cada uno, de modo que el punto de fusión de las mezclas es inferior al de cada componente solo.

SOLUCIONES SATURADAS

La máxima velocidad de penetración en la piel se obtiene cuando el agente activo presenta la mayor actividad termodinámica, y esto sucede en las soluciones a saturación. Se pueden conseguir evaporando el disolvente o con mezclas con cosolventes.

Promotores físicos

HIDRATACIÓN

Es uno de los factores más importantes para aumentar la penetración de la mayoría de las sustancias, dado que el agua produce una apertura de la capa córnea. Los preparados emolientes, los vendajes oclusivos, las pomadas hidrofóbicas y los parches transdérmicos aumentan la biodisponibilidad de los fármacos.

IONTOFORESIS

Es una técnica por la cual se consigue que fármacos ionizados o parcialmente ionizables penetren en la capa córnea mediante la aplicación de una corriente eléctrica de baja intensidad (Guy, 2010). El sistema consta de dos electrodos: el electrodo reservorio, que contiene el fármaco, y el electrodo positivo o negativo, que se coloca entre el reservorio y la piel. La piel actúa como un condensador y proporciona los elementos para que se forme el circuito eléctrico (Florence y Attwood, 2006). El flujo iónico a través de la piel en presencia de un campo eléctrico uniforme es la suma de los flujos que surgen del gradiente de concentración y del campo eléctrico. El punto isoeléctrico de la piel está en un pH entre 3 y 4, por debajo de pH 3 los poros están cargados positivamente y por encima de pH 4 tienen carga negativa (Sinko, 2006). La velocidad de penetración depende de la concentración del principio activo, del pH, de la fuerza iónica de la solución, de la magnitud de la corriente eléctrica aplicada y de la duración de la iontoforesis.

Como problemas podemos destacar que la densidad de la corriente en el folículo piloso puede ser lo suficientemente alta como para alterar su crecimiento, y también se pueden producir cambios irreversibles en la piel.

SONOFORESIS

Consiste en la introducción dentro del organismo de un agente terapéutico mediante energía ultrasónica de baja frecuencia (20-100 kHz) que facilita la penetración y potencia la acción del fármaco aplicado vía tópica (Mitragotri, 2004). Se ha demostrado que con la sonoforesis se aumenta significativamente la penetración tanto de moléculas pequeñas como de moléculas grandes (insulina). Los ultrasonidos se pueden aplicar de modo continuo o en pulsos. En la promoción de la penetración están implicados tanto el aumento de la temperatura como el efecto de cavitación, es decir, la formación de burbujas de gas que fluidifican las bicapas lipídicas intercelulares, aumentando la absorción de la sustancia bioactiva. Cuando cesa la aplicación ultrasónica los lípidos se reordenan rápidamente y la piel recobra su impermeabilidad. La ventaja de la sonoforesis es que al carecer de carga eléctrica no se producen efectos secundarios electroquímicos y que no causa daño en la piel en largos períodos de tiempo.

ELECTROPORACIÓN

Esta técnica se fundamenta en la aplicación de corrientes eléctricas de alto voltaje, de 100-1.000 Vcm^{-1}, y corta duración, de 10 μs-10 ms (pulsos), que despolarizan la membrana. Esta aplicación de corriente eléctrica en pulsos forma poros transitorios en las membranas biológicas. El número de electrodos determina el número de poros que se forman, una vez generados estos microporos la corriente eléctrica cesa automáticamente. Es una técnica simple, reproducible y de gran eficacia para conseguir el paso de sustancias

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

bioactivas a través de la capa córnea. Se ha utilizado para aumentar la permeabilidad de moléculas con diferente lipofilicidad y tamaño, incluyendo las de gran masa molecular.

TEMPERATURA (TERMOFORESIS)

Consiste en un dispositivo formado por unos microfilamentos o también puede utilizarse la radiofrecuencia, que al ser activados en un tiempo del orden de milisegundos generan calor en la superficie de la piel. Este aumento de la temperatura produce cambios en la organización lipídica de los espacios intercelulares del *stratum corneum*, lo que mejora la absorción del fármaco. Se ha demostrado que por cada 7,8 °C de aumento de temperatura en la superficie de la piel (32 °C) el flujo de principio activo aumenta de 2 a 3 veces, y también se dilatan los vasos sanguíneos. Se utilizan temperaturas de 40 a 42 °C.

MICROAGUJAS

También podemos aumentar la absorción de los agentes activos a través de la capa córnea utilizando agujas microscópicas que tienen un diámetro de 100-150 μm y una longitud de 1 a 100 μm. Estos sistemas contienen una media de 400 microagujas que se insertan en la piel y aumentan el flujo de 100 a 1.000 veces. Se han fabricado con diferentes materiales como titanio, silicona, dióxido de silicona, polímeros biocompatibles y biodegradables. Las agujas pueden crear microporos en la capa córnea, y posteriormente se aplica la forma farmacéutica, pueden estar recubiertas con el fármaco o pueden ser huecas y estar rellenas con la solución de principio activo. En cualquier caso, permiten el paso de moléculas activas sin generar dolor ni sangrado, ni estimular los nervios presentes en el tejido profundo (Sivamani, 2007).

PARTÍCULAS DE ALTA VELOCIDAD

Inventado en 1974, es un método que no necesita agujas para liberar la sustancia activa en el interior de la piel (Florence y Attwood, 2006). En la actualidad hay dos tipos de sistemas: el *podwerject*, que utiliza una onda supersónica de gas helio para introducir los fármacos en la piel, y el *intraject*, que es una pistola diseñada para administrar líquidos.

RADIACIÓN LÁSER Y ONDAS FOTOMECÁNICAS

La radiación láser se ha utilizado en terapias clínicas durante décadas y, por lo tanto, sus efectos sobre las membranas biológicas están bien documentados. Se utiliza para el tratamiento del acné y para el rejuvenecimiento facial, donde la radiación láser destruye las células diana en pocos segundos. La eliminación de *stratun corneum* por este método mejora la penetración de fármacos hidrófilos y lipófilos. El grado de alteración de la membrana por la radiación láser se puede conocer controlando parámetros como longitud de onda, duración del impulso, energía y número de pulsos, y frecuencia de la repetición de los pulsos (Lee, 2003). Las ondas de presión que se generan por la radiación láser intensa sin incurrir en efectos ablativos de la piel, también pueden aumentar su permeabilidad. Los parámetros que afectan a esta liberación son los picos de presión, el tiempo de subida y duración de la onda (Doukas, 2004).

Promotores químicos

Son sustancia químicas capaces de reducir la resistencia a la difusión del principio activo que ofrece la piel, porque aumenta la actividad termodinámica de la penetración. El mecanismo de acción de estas sustancias es complejo, ya que pueden actuar sobre los lípidos, las proteínas o aumentando el coeficiente de reparto del fármaco en la capa córnea. Un promotor ideal debe ser no tóxico, no irritante y no alergénico, debe iniciar inmediatamente el aumento de la permeabilidad, y una vez retirado deben restituirse rápidamente las propiedades de barrera del *stratum corneum* y debe ser compatible física y químicamente con muchos principios activos. Estos promotores son: el agua, agentes con actividad superficial, los solventes orgánicos y los vehículos vesiculares.

AGUA

La mayoría de los agentes activos atraviesan mejor el *stratum corneum* hidratado que seco. La acción promotora se debe a la hidratación e hinchamiento de la queratina, y también se produce una solvatación de las regiones polares de los componentes lipídicos de la capa córnea.

AGENTES CON ACTIVIDAD SUPERFICIAL

Probablemente posean doble mecanismo, ya que afectan a la estructura terciaria de las proteínas, pudiendo incluso desnaturalizarlas, y rompen la estructura ordenada de los lípidos del *stratum corneum*. Promueven la penetración

de sustancias ionizadas. Su factor limitante es la irritación que provocan en la piel.

SOLVENTES ORGÁNICOS

Alcoholes

Aumentan la difusión de sustancias polares y no polares, Su acción lipolítica es irritante y reseca la piel. El efecto es dependiente de la concentración.

Azonas

Rompen la organización lipídica y permiten el paso de moléculas hidrófilas y lipófilas incluso de alta masa molecular.

Dimetilsulfóxido

Es un gran disolvente, pero su uso está limitado por la alta toxicidad sistémica, y su aplicación sobre la piel puede causar eritema y urticaria (Williams, 2007).

Ácidos grasos

En concentraciones superiores al 20% producen irritación severa.

Urea

Es el mejor humectante de la capa córnea.

Pirrolidonas

Forman interacciones hidrofóbicas estables tanto con fármacos aniónicos como no iónicos.

Propilenglicol

Promueve la absorción de moléculas lipófilas polares.

Terpenos

Rompen la organización lipídica haciendo el fármaco más permeable.

VEHÍCULOS VESICULARES

Liposomas

Son vesículas coloidales compuestas por fosfolípidos a los que se puede añadir colesterol, lípidos cargados o antioxidantes. Están formados por capas bimoleculares de lípido que en exceso de agua se cierran y encapsulan parte del agua circundante. Según su tamaño, se clasifican en: vesículas multilamelares, con un tamaño entre 800 nm y 4 μm, liposomas unilamelares grandes, de 100 a 400 nm y con gran volumen acuoso central, y liposomas unilamelares pequeños, cuyo diámetro es de unos 30 nm. Estas vesículas lipídicas son metaestables, y esto se debe a causas físicas, como permeabilidad de la bicapa y cambio de tamaño por agregación y/o fusión o químicas, hidrólisis de los ésteres y formación de productos de oxidación (Korting, 2010). Los factores que influyen en la interacción de los liposomas con la piel son: *a)* la formulación de los liposomas (lípidos, fármaco, medio acuoso, antioxidantes); *b)* el método de preparación íntimamente relacionado con el tipo y tamaño promedio de los liposomas; *c)*la carga superficial; *d)* el estado de la bicapa (fase gel muy organizada o cristal líquido), fluida; *e)* la capacidad de intercambiar los componentes de la bicapa lipídica con los componentes lipídicos de la piel, y *f)* el mecanismo y los factores ligados al proceso de penetración. Dependiendo de la formulación, pueden ejercer un efecto local o sistémico, y se ha determinado experimentalmente que los liposomas sin fármaco encapsulado actúan, por sus características, como promotores de la penetración.

Transfersomas

Son vesículas lipídicas suficientemente deformables como para penetrar por poros mucho más pequeños que su tamaño, diseñadas para la liberación transdérmica de agentes terapéuticos. Sus membranas están formadas por fosfolípidos, colesterol y agentes con actividad superficial, como sales biliares, Span(R) y Tween(R), y más recientemente con ácidos grasos oxietilenados. Estos tensioactivos se utilizan en concentraciones entre el 20 y el 60% de la concentración necesaria para solubilizar la bicapa lipídica original. El mecanismo de penetración propuesto por sus creadores (Cevc y Blume, 1992) se debe a dos factores: la alta elasticidad de las vesículas y el gradiente osmótico, siendo la fuerza directora la hidratación. Recordamos que las capas más externas de la piel están menos hidratadas que los tejidos viables. Pueden aumentar la penetración no sólo de moléculas pequeñas (glucocorticoides, ketoprofeno, etc.), sino también de agentes terapéuticos con masa molecular alta (albúmina, insulina, etc.).

Etosomas

Estas vesículas lipídicas se diferencian de los liposomas porque están formadas por bicapas fluidas con alto contenido de etanol (20-50%) y lípidos interdigitados (2-5%) con el fin de obtener unas vesículas ultradeformables que

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

faciliten el paso a través de la piel (Tuotiou, 2000). La alta elasticidad y la presencia de etanol, que es un promotor de la penetración, hacen que estos vehículos vesiculares sean capaces de llegar intactos a capas profundas de la piel.

Niosomas

Son vesículas formadas por tensioactivos no iónicos que pueden o no precisar la presencia de colesterol (Date, 2006). La adsorción y fusión de los niosomas en la superficie de la piel está conducida por el alto gradiente de actividad termodinámica en la interfase, que es la fuerza directora de la penetración. Como los componentes de niosomas son agentes con actividad superficial, aumentan la permeabilidad transdérmica y la absorción percutánea por disminución de la tensión superficial, mejorando la humectación de la piel y la distribución del principio activo. La bicapa de los niosomas actúa como membrana barrera de velocidad limitante de los fármacos.

CAPÍTULO 39

Formas de administración rectal

Damián Córdoba Díaz y Mónica Aracil Fernández

INTRODUCCIÓN

Como ya se ha mencionado en capítulos anteriores, la vía oral es la vía de elección para la administración de fármacos. Sin embargo, no está carente de inconvenientes que hacen necesario recurrir a otras vías secundarias. Desde tiempos remotos, se ha recurrido a la vía rectal para conseguir efectos locales en el tratamiento del estreñimiento (supositorios formulados con excipientes hidrófilos del tipo de glicerogelatina que irritan la mucosa y provocan el peristaltismo vía refleja, enemas hipertónicos, etc.) o de las inflamaciones de las venas hemorroidales periféricas (fundamentalmente supositorios con fármacos de acción astringente y sedante sobre la mucosa rectal y esfínteres, formulados con excipientes grasos para liberar lentamente al principio activo), entre otros. Sin embargo, también es una vía indicada para obtener efectos sistémicos en aquellos fármacos de elevado margen terapéutico que presentan dificultades para administrarse por otras vías.

CARACTERES ANATOMOFISIOLÓGICOS DEL RECTO DE INTERÉS BIOFARMACÉUTICO

El recto es la parte del colon que constituye el final del aparato digestivo y está separado del exterior por un músculo circular, el ano. Anatómicamente el recto se puede dividir en dos zonas: el recto pélvico o ampolla rectal y el recto perianal. Normalmente el recto permanece vacío de heces, provocando su llenado el reflejo voluntario de defecación. Desde un punto de vista fisiológico, es una porción del intestino cuya misión principal es eliminar las heces y reducir las pérdidas fundamentalmente de agua. Es por esto que el epitelio es muy fino, no existen vellosidades y la superficie total de absorción es de aproximadamente 300 cm^2. En el epitelio existen unas células caliciformes que secretan al interior del lumen 3 mL de un moco con función lubrificante, escasa actividad enzimática (importante si el fármaco es de carácter peptídico) y baja capacidad tampón, lo cual proporciona un pH de 7,5. Es importante destacar que a este nivel no se han encontrado receptores que faciliten la absorción de xenobióticos, por lo que el principal mecanismo de absorción a este nivel sería la difusión pasiva.

Respecto al plexo muscular, es importante destacar que los músculos a este nivel pueden contraerse ante ciertos estímulos colónicos y ejercer presión sobre la forma farmacéutica, facilitando su extensibilidad y, por lo tanto, su capacidad de absorción. Además, también es posible aumentar la presión en esta zona como consecuencia del desplazamiento de órganos adyacentes con el movimiento.

Bajo el importante plexo muscular cabe destacar el importante drenaje proporcionado por las venas hemorroidales. Existen dos zonas de circulación venosa perfectamente diferenciadas. Las venas hemorroidales media e inferior desembocan en la vena ilíaca y esta a su vez en la cava, es decir, a circulación sistémica sin pasar antes por el hígado. Las venas hemorroidales superiores, sin embargo, desembocan en la porta y acceden al

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

hígado, por lo que fármacos que se absorbiesen por esta zona sufrirían un metabolismo de primer paso hepático. Por lo tanto, es aconsejable mantener el supositorio en la parte inferior del recto, sin embargo, esto no quiere decir que así se vaya a conseguir una biodisponibilidad total, ya que los capilares aparecen anastomosados y es difícil predecir *a priori* qué porcentaje del fármaco administrado accede a vena porta. Prácticas habituales, como administrar el supositorio invertido para favorecer el tiempo de permanencia en la zona inferior del recto, no están justificadas en la literatura científica consultada. Además, se ha de considerar que la mayoría de los ensayos clínicos realizados por los laboratorios farmacéuticos para demostrar la eficacia de la formulación, así como la información técnica facilitada por estos respecto al uso de la forma farmacéutica, indican que el supositorio debe aplicarse de la manera convencional. Existe también, aunque muy limitado, cierto drenaje linfático.

A la vista de todo lo comentado, en el cuadro 39.1 se recogen las principales ventajas e inconvenientes de la vía rectal como alternativa a la vía oral en la administración de fármacos con intención de obtener un efecto sistémico.

CUADRO 39.1 Administración de fármacos por vía rectal: principales ventajas e inconvenientes cuando se busca un efecto sistémico

Ventajas

- Fármacos que por vía oral causen alteraciones en el tracto gastrointestinal
- Pacientes inconscientes, con vómitos o con dificultades de deglución (población infantil y geriátrica)
- Principios activos que sufren un marcado efecto de primer paso hepático
- Fármacos que sufren degradación por los enzimas intestinales o por el pH
- Fármacos con características organolépticas desagradables

Inconvenientes

- Absorción errática, lenta y variable con alteraciones inter e intraindividuales (contenido rectal, edad, estrés, etc.)
- Sólo indicada para fármacos con un amplio margen terapéutico
- Dificultad de uso por provocar reflejo de defecación
- Irritaciones con uso prolongado (proctitis) y con promotores de absorción
- Mala aceptación en Estados Unidos y Reino Unido
- Condiciones estrictas de producción y almacenamiento (supositorios)

DESARROLLO GALÉNICO DE LOS SUPOSITORIOS

Los supositorios constituyen la forma farmacéutica más importante por esta vía, por lo que serán ampliamente estudiados a lo largo de este capítulo. En general pueden definirse como preparaciones sólidas unidosis cuya forma, volumen y consistencia están adaptados a la administración por vía rectal para evitar el reflejo de defecación como consecuencia de la presencia de un cuerpo extraño a este nivel. Pueden contener uno o varios principios activos hidrosolubles o no, dispersos o disueltos en una base adecuada. Según la relación entre el principio activo y los excipientes, es posible clasificar a los supositorios como tipo disolución, suspensión o emulsión[1]. En cualquier caso, para que el fármaco pueda absorberse ha de ser capaz de liberarse de la forma farmacéutica, disolverse, si es que no se ha administrado ya disuelto, y ponerse en contacto con la mucosa para absorberse por difusión pasiva. Para ello, la forma farmacéutica puede previamente disolverse, si es lo suficientemente hidrófila, o fundirse cuando es de carácter lipófilo[2]. Otro aspecto a considerar es la viscosidad de la base una vez fundida, ya que si es demasiado alta, puede ralentizar considerablemente la liberación del fármaco, haciendo necesaria la incorporación de tensioactivos para reducirla.

[1]Aunque no es frecuente, puede formularse un supositorio tipo emulsión, aunque nunca del signo A/0, ya que la liberación del fármaco disuelto en la fase interna sería demasiado lenta.

[2]Es frecuente que la forma farmacéutica actúe atrayendo agua hacia el lumen rectal para favorecer la disolución del fármaco y de los excipientes, en su caso.

Como ya se ha comentado, el excipiente mayoritario o diluyente es llamado «base o vehículo» en la elaboración de supositorios. Estas bases deben reunir las siguientes propiedades generales:

- Ser inocuas y bien toleradas por la mucosa rectal.
- Inertes respecto a los fármacos que incorpora y al resto de excipientes que pudiese contener la forma farmacéutica.
- Temperatura de fusión, velocidad de solidificación y viscosidad adecuadas para facilitar la fabricación industrial[3].
- Proporcionar a la forma farmacéutica final una adecuada consistencia, capacidad de desmolde desde el acondicionamiento primario y estabilidad física y química durante el almacenamiento.

Clasificación de las bases, excipientes o vehículos utilizados

Principalmente se utilizan dos clases de bases: lipófilas (triglicéridos, mantecas, aceites, glicéridos, etc.) o hidrófilas (polietilenglicol, glicerina, etc.). Además, para facilitar la absorción del fármaco se pueden incluir modificadores del pH y tensioactivos. También es posible incluir conservantes antimicrobianos, lubricantes, colorantes, etc.

BASES LIPÓFILAS

El excipiente tradicionalmente empleado como vehículo graso en la formulación de supositorios ha sido la manteca de cacao. Sin embargo, este producto presenta una serie de problemas importantes, como son la aparición de polimorfos durante su fusión (con diferentes puntos de fusión y estabilidad), una capacidad de contracción deficiente durante el enfriamiento, inestabilidad química, baja capacidad de absorber agua y precio, que la han relegado casi completamente.

En la actualidad se emplean casi exclusivamente aceites hidrogenados de origen sintético o semisintético, comercializados bajo denominaciones tales como Massa estearinum®, Supocire®, Witepsol®, etc. Se trata de mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos en diferentes proporciones y esterificados con diferentes tipos de ácidos grasos saturados[4] de C_9 a C_{18} que funden entre 33 y 38 °C y solidifican rápidamente por enfriamiento presentando una adecuada contracción de volumen, por lo que no resulta estrictamente necesario lubrificar los moldes. Por todo ello, resultan muy indicados para la fabricación industrial de supositorios.

La cantidad de mono y diglicéridos presentes en la base se mide por el *índice de hidroxilo*. Una cifra alta de índice de hidroxilo supone que la capacidad de absorber agua también es alta. Por lo general, interesa que la base sea capaz de captar agua para facilitar la disolución del fármaco hidrosoluble en el interior del recto, ahora bien, si esta higroscopicidad es excesiva, el fármaco se puede descomponer durante la fabricación y almacenamiento, se pueden formar emulsiones A/O que ralentizan considerablemente la liberación del principio activo, e incluso pueden producir dolores abdominales intensos en el paciente.

Un inconveniente de este tipo de productos es su baja viscosidad una vez fundidos. Esto hace que durante la fabricación de supositorios tipo suspensión se pueda producir la sedimentación del fármaco. Por ello, además de un adecuado tamaño de partícula del principio activo, es frecuente que se incorporen espesantes a la formulación.

Una variante son los denominados «aceites hidrogenados dispersables en agua». Estas bases incorporan pequeñas cantidades de tensioactivos no iónicos para aumentar la captación de soluciones acuosas de fármacos.

BASES HIDRÓFILAS

Son bases menos usadas que las lipófilas para incorporar fármacos a este nivel. Básicamente, se pueden distinguir dos grandes grupos: mezclas de glicerina-gelatina (5:1) y polioxietilenglicoles, también denominados macrogoles.

Respecto a las mezclas de glicerina-gelatina, algunos autores no las consideran como una base

[3]Si la velocidad de solidificación es muy lenta, se favorece la aparición de agregados de partículas en suspensión de diferente densidad, mientras que si es muy rápida, puede provocar fisuras en el supositorio final por contracción de volúmenes. Por su parte, una viscosidad excesiva del excipiente ya fundido puede ralentizar considerablemente la liberación del fármaco y, por lo tanto, su efecto farmacológico.

[4]Al tratarse de ácidos grasos saturados el punto de fusión permanece constante. Además, no es necesario incorporar antioxidantes para evitar el enranciamiento de la base.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

para incorporar fármacos, ya que esta mezcla se utiliza por su importante efecto laxante, al combinarse el efecto osmótico e irritante de estos excipientes. Durante la fabricación de estas mezclas se deben tener en cuenta una serie de precauciones:

- Se han de incorporar siempre antimicrobianos, ya que estas mezclas son un excelente medio de cultivo para diversos microorganismos.
- Los moldes deben lubrificarse previamente para facilitar el desmoldado, debido al bajo poder de retracción de la mezcla.
- Se debe controlar la temperatura de calentamiento de la glicerina, ya que en algunas formulaciones es necesario calentarla, y a elevada temperatura puede producir acroleína.

Por lo general, cuando se habla de bases hidrófilas se piensa en los macrogoles. Para la elaboración de supositorios se emplean mezclas de polietilenglicoles semisólidos y sólidos para lograr bases de consistencia adecuada. Tras su administración, la base no se funde en el organismo, se disuelve. Por lo general, nunca se disuelve de manera completa, e incluso aumenta la viscosidad del contenido rectal. Además, necesita un tiempo para captar agua del organismo a la ampolla rectal, por lo que la liberación del fármaco suele ser lenta.

Respecto a su uso en la fabricación de supositorios, poseen una adecuada capacidad de contracción, por lo que habitualmente no es necesario lubrificar los moldes. Sin embargo, antes de utilizarlos se ha de verificar su compatibilidad con el fármaco, ya que este excipiente posee grupos funcionales libres capaces de reaccionar con numerosos fármacos formando complejos estables que hacen que el fármaco no se absorba. También se ha descrito incompatibilidad con ciertos plásticos utilizados para el acondicionamiento primario de supositorios.

Otro problema asociado a este tipo de excipientes es que para reducir su higroscopicidad frecuentemente incorporan un cierto porcentaje de agua, lo que hace necesario incorporar plastificantes para evitar que la forma farmacéutica final sea frágil.

En el cuadro 39.2 se recogen los principales ensayos físicos y químicos que han de cumplir los excipientes de supositorios antes de poder ser incorporados al proceso de producción. En este tipo de productos son muy exhaustivos los ensayos de tolerancia local.

CUADRO 39.2 Ensayos de excipientes de supositorios

Ensayos físicos

- Zona de fusión: máximo 37 °C
- Zona de solidificación: <10 °C de diferencia con la de fusión
- Resistencia a la fractura (penetrómetros a temperatura ambiente)
- Densidad (homogénea en toda la muestra)

Ensayos químicos

- Aceites hidrogenados:
  - Índice de acidez: nulo o muy bajo (ácidos grasos libres, muy irritantes en mucosa)
  - Índice de yodo: indicativo de la posibilidad de enranciamiento
  - Índice de hidroxilo: indicativo del contenido en mono y diglicéridos
  - Índice de agua: gramos de agua incorporables a 100 g de base
- Macrogoles: ausencia de etilenglicol y de dietilenglicol

Parámetros a considerar en la elección del excipiente

1. *Relacionados con el principio activo*:
   - **a.** *Dosis de fármaco*.
   - **b.** *Volumen del supositorio*. Para adultos se ha descrito que un volumen adecuado sería 2 mL, mientras que en formulaciones pediátricas es suficiente con supositorios de 1 mL. A pesar de esta recomendación, es posible administrar supositorios de un volumen algo mayor para que este provoque un efecto reflejo de la musculatura lisa rectal, obligando a la forma farmacéutica a desmoronarse. Con este recurso se consigue poner en contacto mayor cantidad de fármaco con la mucosa y, por lo tanto, un efecto farmacológico más rápido y de mayor intensidad. Debe tenerse en cuenta que un volumen excesivo provocaría un efecto reflejo de defecación y, por lo tanto, la eliminación completa de la forma farmacéutica.
   - **c.** *Solubilidad* del principio activo en el vehículo, en el líquido rectal y el coeficien-

te de reparto entre ambos medios. Estos tres factores determinan el tipo de supositorio a formular (solución o suspensión) y el grado y velocidad de liberación desde la forma farmacéutica. Se ha de tener en cuenta que si el coeficiente de reparto base-agua del fármaco es muy favorable a la base, el fármaco no se liberará desde la base para absorberse o lo hará de una forma muy lenta. Esto es típico en los supositorios a base de macrogoles. Así, un fármaco hidrosoluble debería ir formulado en una base lipófila. Al final, la cantidad máxima de fármaco disuelto en el líquido rectal determinará la concentración máxima alcanzable y, por lo tanto, el gradiente de absorción a través de la mucosa.

d. *Propiedades de superficie* de las partículas del fármaco. Debe evitarse que estas formen aglomerados que hagan que no puedan alcanzar la superficie del supositorio para entrar en contacto con el líquido rectal. Esto ratifica la importancia de un ensayo de uniformidad de contenido.

e. *Tamaño de la partícula*. Desde un punto de vista tecnológico, para evitar la sedimentación excesiva durante y después de la fabricación, se recomienda pulverizar al fabricación hasta un tamaño de partícula máximo de 150 μm. Sin embargo, una pulverización excesiva puede producir un incremento en las fuerzas de Van der Waals, produciéndose aglomeraciones y sedimentaciones, o provocar gelificación con la base. Por este motivo, el tamaño de la partícula es un parámetro decisivo a determinar durante la fase de desarrollo.

Por otro lado, cuanto menor sea el tamaño de las partículas, menor irritación mecánica producirán al paciente y mayor velocidad de disolución tendrán. No debe olvidarse que el paso a través de las membranas biológicas por difusión pasiva no depende sólo de la concentración y del tamaño de partícula, por lo que deberá estudiarse también la cantidad de fármaco ionizado, potencial zeta, su estado (amorfo o cristalino), etc.

2. *Relacionados con el excipiente.* La velocidad de cesión del fármaco depende de la fusión o disolución del excipiente y de la afinidad del principio activo por el medio acuoso circulante. Como regla general, se recomienda formular bases de supositorios de polaridad contraria a la del fármaco que se administra.

EXCIPIENTES HIDROSOLUBLES

1. La destrucción de la forma farmacéutica es por disolución del excipiente en el fluido acuoso de la ampolla rectal. Dado que el contenido en agua es limitado, actúan atrayendo el agua necesaria para su disolución del interior del organismo, provocando irritación de la mucosa y reflejo de defecación (efecto laxante).

2. No presentan problemas de reblandecimiento con la temperatura ambiental, por lo que no precisan condiciones ambientales estrictas en la fabricación y almacenamiento. Por ello, serían los más indicados para el uso en climas muy cálidos.

EXCIPIENTES LIPOSOLUBLES

1. La destrucción de la forma farmacéutica es por fusión, y ha de producirse a temperatura entre 33 y 37 °C en un tiempo inferior a 10 min.

2. Por lo general, aumentan la viscosidad del medio acuoso de la ampolla rectal. Este parámetro puede modificarse seleccionando la mezcla de bases adecuada e incorporando tensioactivos en el menor porcentaje posible, para evitar los efectos irritantes de estos.

3. En algunas bases es necesario incorporar antioxidantes para evitar enranciamientos.

FABRICACIÓN DE SUPOSITORIOS

Respecto a la producción de supositorios, la Real Farmacopea Española indica dos variantes: por compresión o por moldeado. Además añade que cuando se preparan supositorios por moldeado, la masa medicamentosa, que se ha hecho suficientemente fluida por acción del calor, se vierte en moldes apropiados. El supositorio solidifica por enfriamiento.

En la práctica, a escala industrial apenas se utiliza la variante por compresión, dado los problemas de uniformidad de dosificación que tiene, así como el elevado riesgo de interposición de aire.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Respecto al procedimiento por moldeado, incluye las siguientes etapas:

1. *Operaciones previas de los componentes*:
   - **a.** Respecto al fármaco, tenemos dos posibilidades, si es soluble en el excipiente no necesita ninguna operación previa, se emplea tal cual. Sin embargo, si no es soluble en la base tenemos varias alternativas:
     - Pulverización del fármaco al estado sólido o en parte de la base previamente fundida.
     - Si además es soluble en agua se puede disolver en una pequeña porción que se emulsifica en la base fundida mediante molinos coloidales.
     - Adsorber el fármaco en un excipiente previo a su dispersión en la masa fundida.
   - **b.** Respecto a la base, es necesario incorporarla a reactores equipados con camisa calefactora para fundir a la menor temperatura posible la totalidad de la base.
2. *Mezcla del principio activo con la base fundida:* el proceso se realiza en reactores con camisa calefactora de alta precisión, equipados con dispositivos agitadores adecuados al tipo de formulación. Así pueden equiparse con turbinas de alta cizalla o con dispositivos de homogeneización más suave. En cualquier caso, se ha de conseguir obtener una mezcla homogénea durante toda la fase de dosificación.

   En la transferencia desde el reactor de fusión al reactor de fabricación ha de asegurarse que no se arrastran trozos de excipiente aún sin fundir, y que el transporte se hace por líneas calefactadas para mantener la temperatura adecuada.
3. *Dosificación:* existen dos variantes, dosificación de alta precisión en alvéolos preformados, o bien dosificación en moldes metálicos. En la primera alternativa el supositorio es dosificado y acondicionado en una única etapa. En la segunda alternativa, tras el llenado volumétrico de los moldes previamente lubrificados, que generalmente son enfriados antes del llenado para acelerar la solidificación, los moldes pasan a líneas refrigeradas. El enfriamiento de la masa se realiza en dos tiempos: después del enfriamiento previo se procede al raspado de la masa y tras el enfriamiento final se desmolda. La masa medicamentosa sobrante del raspado se recicla en ciclos sucesivos. Por último se produciría el acondicionamiento primario de los supositorios.

En el ámbito de la oficina de farmacia, las fases son idénticas a las utilizadas a nivel industrial. Sin embargo, al trabajar con lotes pequeños es posible incorporar el fármaco en virutas de base sólida antes de incorporarlo al recipiente donde está el resto de la base fundida, para facilitar la homogeneidad de la masa final. Respecto a los moldes, constan de dos piezas metálicas especulares que se mantienen unidas mediante tornillos para formar los alvéolos. En la figura 39.1 se recoge de manera esquemática la forma de elaborar supositorios a esta escala.

A la hora de elaborar la masa medicamentosa se ha de calcular previamente la cantidad exacta de base por alvéolo que se necesita junto con la dosis de fármaco para elaborar un supositorio. Si las densidades del fármaco y de la base fueran iguales, la cantidad de base desplazada del alvéolo por el fármaco adicionado sería la dosis, pero las densidades, lógicamente, suelen ser diferentes. Por ello, es necesario conocer previamente el denominado *factor de desplazamiento (f)*. Este se define como el peso en gramos de excipiente desplazado por un gramo de fármaco. Existen tablas en las que aparece este factor calculado para diversas formulaciones, sin embargo, en la práctica, es frecuente que la formulación

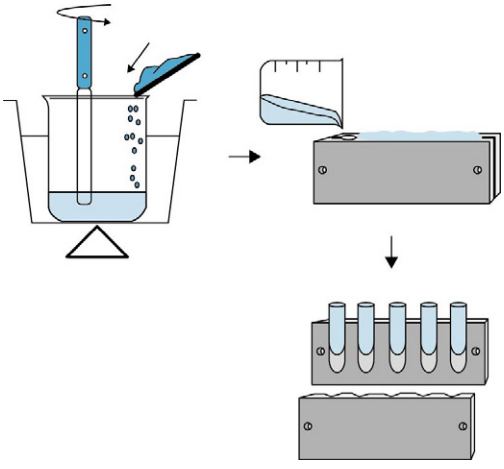


FIGURA 39.1 Principales fases en la elaboración oficinal de supositorios.

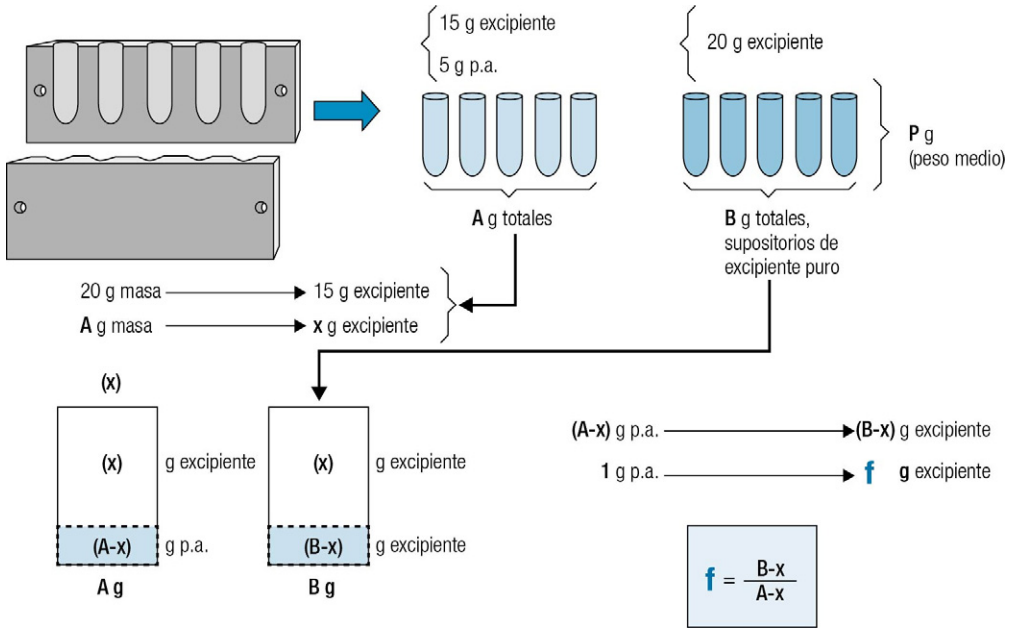


FIGURA 39.2 Cálculos para la obtención del factor de desplazamiento.

que estemos elaborando no se ajuste exactamente a la que aparece tabulada, y es necesario determinarlo de manera experimental. Para ello se procedería del siguiente modo: se elaboran una serie de supositorios placebo, sólo con la base, a partir de una cantidad de producto conocida y se determina su peso medio (P g) y su peso total (B g). Paralelamente, se prepara la misma cantidad de masa, pero esta vez con una cantidad conocida de fármaco. Se determina el peso total (A g) de los supositorios elaborados con base y fármaco.

En la figura 39.2 se detalla en un ejemplo práctico los cálculos para obtener el factor de desplazamiento (f).

Una vez conocido este factor, tan sólo queda descontar de la masa media del supositorio placebo la cantidad de base que ocupa la dosis de fármaco y multiplicarlo por el número de unidades que se pretende elaborar (fig. 39.3).

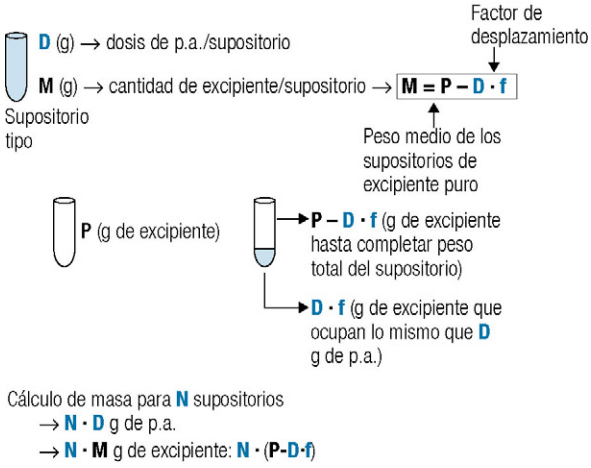


FIGURA 39.3 Aplicación práctica del factor de desplazamiento.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

CONTROL DE CALIDAD DEL SUPOSITORIO TERMINADO

La Real Farmacopea Española indica que en un supositorio deben de hacerse los siguientes ensayos: uniformidad de masa (2.9.5), uniformidad de contenido (2.9.6), resistencia a la fractura (2.9.24), tiempo de reblandecimiento de supositorios lipófilos (2.9.22), disgregación (2.9.2), disolución (2.9.3) y ensayos microbiológicos: calidad microbiológica de las preparaciones farmacéuticas (5.1.4).

El ensayo de uniformidad de contenido descrito para supositorios (2.9.6, B) consiste en analizar por un método adecuado el contenido en fármaco de 10 unidades seleccionadas al azar. El ensayo es satisfactorio si se cumplen alguna de las siguientes posibilidades:

- Todas las unidades se encuentran en el intervalo del ±15% del contenido medio.
- Si como máximo 3 unidades escapan de este intervalo, pero quedan dentro del ±25% del contenido medio, se analizarían 20 unidades más. El ensayo sería satisfactorio si de las 30 unidades analizadas, como máximo 3 unidades se encuentran fuera del intervalo del ±15%, pero dentro del ±25% del contenido medio.

Este ensayo se aplica cuando la dosis es inferior a 2 mg, o supone menos del 2% de la masa total. Si el supositorio tuviese varios fármacos, este ensayo sólo se realizaría con los que cumpliesen los requisitos indicados. Además, si se realiza este ensayo para todos los principios activos, no sería necesario realizar el ensayo de uniformidad de masa. Este ensayo aparece convenientemente descrito en otros capítulos de este libro.

El ensayo de resistencia a la fractura ha de realizarse en un dispositivo descrito en farmacopea y sólo con supositorios de base lipófila. El ensayo consiste en determinar a 25 °C la fuerza necesaria para aplastar el supositorio, cuando es sometido a una fuerza longitudinal creciente. El dispositivo inicial pesa 600 g y en este se van incorporando pesas de 200 g. La farmacopea indica el tiempo en el que se deben registrar las medidas para considerar el peso adecuado (fig. 39.4).

El ensayo de determinación del tiempo de reblandecimiento de supositorios lipófilos se realiza para determinar en condiciones estandarizadas (tiempo, dimensiones del dispositivo, volumen de agua y temperatura) el tiempo necesario para que un supositorio colocado en agua se reblandezca hasta el punto de que no ofrezca

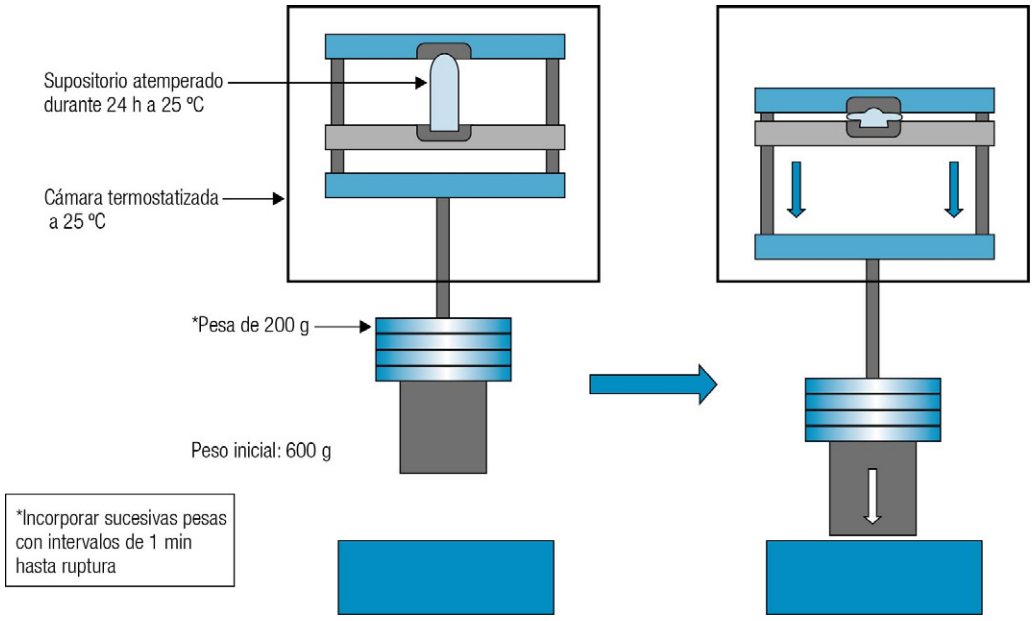


FIGURA 39.4 Esquema del aparato para la determinación de la resistencia a la fractura según la Real Farmacopea Española (3ª ed.).

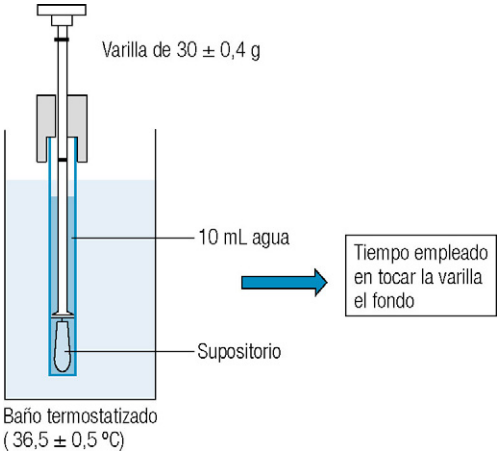


FIGURA 39.5 Dispositivo para la determinación del tiempo de reblandecimiento de supositorios lipófilos según la Real Farmacopea Española (3.ª ed.).

resistencia cuando se aplica un peso definido. La farmacopea indica dos aparatos posibles, pero el fundamento es el mismo; en la figura 39.5 se muestra un esquema del dispositivo A.

El ensayo de disgregación de supositorios y óvulos (2.9.2) han de cumplirlo sólo los supositorios convencionales, no aquellos destinados a una liberación modificada o a una acción local prolongada. La farmacopea indica examinar el estado de los supositorios con una base grasa después de 30 min y el de los supositorios con una base hidrosoluble después de 60 min, salvo excepción justificada y autorizada. El dispositivo aparece descrito en el capítulo siguiente.

Para la realización del ensayo de disolución de supositorios, la farmacopea indica que se debe utilizar un equipo específico que sirve, además, para la realización de dicho ensayo en cápsulas gelatinosas blandas. El medio de disolución convenientemente atemperado es impulsado a través de un dispositivo de flujo continuo de dimensiones tipificadas en cuyo interior se sitúa el supositorio (aparato 6). Dicho dispositivo se encuentra convenientemente termostatizado y libre de vibraciones debido a las partes mecánicas del equipo. Consta de varias cámaras comunicadas entre sí con sistemas rebosadero que finalizan en mallas para evitar que la base lipófila interfiera en la medida. En la figura 39.6 se puede apreciar un esquema de dicho dispositivo.

Además de los ensayos indicados por las diferentes farmacopeas, se ha de realizar un

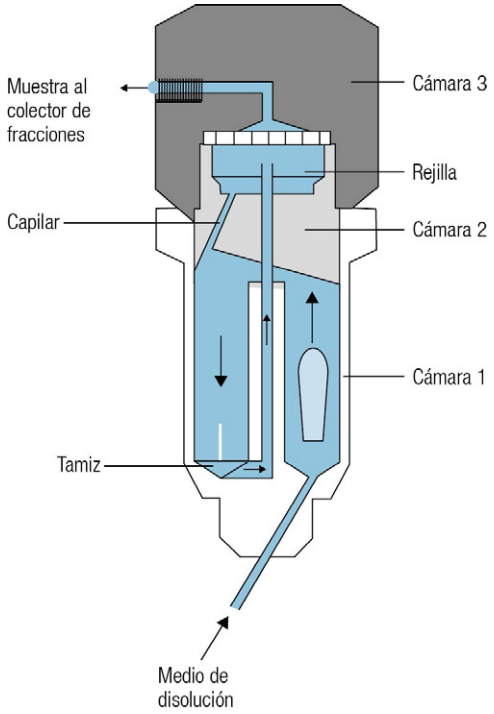


FIGURA 39.6 Celda de flujo continuo para la determinación de la capacidad de disolución de supositorios según la Real Farmacopea Española (3.ª ed.).

estudio de las características organolépticas. Los supositorios deben tener una forma, brillo y color homogéneos, sin fisuras ni moteados. La base debe ser plana, lo que indica que el raspado para retirar el exceso de masa se ha realizado en el momento adecuado. Para evaluar el correcto enfriamiento se ha de evaluar, además, la presencia de cristales de fármaco o excipientes, así como la aparición de vetas de la base tanto en superficie como en profundidad, es decir, dividiendo longitudinalmente la forma farmacéutica.

OTRAS FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN RECTAL

Cápsulas rectales (supositorios encapsulados)

Cápsulas blandas de forma alargada y tamaño similar a un supositorio, en cuyo interior se incluye una masa lipófila, pastosa o líquida,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

con el fármaco. Es frecuente que la cubierta se lubrifique para facilitar su inserción. Las ventajas de las cápsulas rectales frente a los supositorios convencionales son las inherentes a las descritas para las cápsulas blandas, precisión en la dosificación, mayor resistencia en climas cálidos, etc., pero también cabe destacar su importante coste industrial, por lo que su elección sólo está justificada en casos muy concretos.

Disoluciones, emulsiones y suspensiones rectales

Sistemas dispersos líquidos de volumen variable y que se emplean para obtener un efecto local *(enemas)*, sistémico o bien pueden estar destinados al uso en diagnóstico. Se suministran en envases unidosis y contienen uno o más principios activos disueltos o dispersados en agua u otros disolventes apropiados. Los enemas actúan estimulando el peristaltismo intestinal; generalmente para ello incluyen, además, tensioactivos suaves que producen cierta irritación. Los *microenemas* son soluciones o dispersiones del fármaco en un pequeño volumen de agua o de aceite vegetal. La principal ventaja de esta forma farmacéutica es que el fármaco se administra ya disuelto, por lo que el efecto es inmediato, aunque como inconveniente cabe destacar el encarecimiento del producto debido al elevado coste del envase de polipropileno provisto de una cánula de aplicación. Además, es difícil que un paciente, sobre todo de cierta edad, pueda administrárselo por sí mismo, y que el tubo se vacíe completamente.

Polvos y comprimidos destinados a la preparación de disoluciones o suspensiones rectales

Preparaciones unidosis que se disuelven o dispersan en agua en el momento de la administración. Pueden contener excipientes para facilitar la disolución o dispersión o para evitar la agregación de las partículas.

Preparaciones rectales semisólidas

Pomadas, cremas o geles. Se presentan frecuentemente como preparaciones unidosis en envases provistos de un aplicador adecuado. Para conseguir alivio de las molestias locales de la mucosa rectal, como, por ejemplo, las producidas por hemorroides, se emplean pomadas grasas. Los excipientes son los mismos que los destinados a pomadas de uso dermatológico.

Espumas rectales

Preparaciones compuestas por un gran volumen de gas disperso en un líquido, que generalmente contiene uno o varios principios activos, un tensioactivo para permitir su formación y otros excipientes. Las espumas rectales generalmente se usan para conseguir un efecto local.

Tampones rectales

Preparaciones sólidas, unidosis, destinadas a su inserción en la parte inferior del recto durante un tiempo limitado. Se componen de un material adecuado, como celulosa, colágeno o silicona, impregnado con uno o más principios activos.

CAPÍTULO 40

Formas de administración vaginal

Damián Córdoba Díaz y Mónica Aracil Fernández

INTRODUCCIÓN

Es frecuente que el estudio de las formas farmacéuticas de administración vaginal se aborde de manera conjunta con la vía rectal en los tratados de Farmacia Galénica, ya que los excipientes empleados, técnicas de elaboración y ensayos de las principales formas farmacéuticas utilizadas por estas vías de administración son similares. Sin embargo, en este manual, para subrayar sus diferencias, se abordará de manera separada.

La vagina ha sido utilizada desde antaño como una vía de administración de diferentes tipos de fármacos, como pueden ser antibióticos u hormonas, entre otros, fundamentalmente con el propósito de tratar afecciones locales. Sin embargo, debido a las especiales características de la pared vaginal y su irrigación, en los últimos años está cobrando especial interés para la administración sistémica de fármacos. Así, van der Bijl y van Eyk (2003) demostraron que la vagina posee mayor permeabilidad que la mucosa intestinal al paso de agua, 17-β-estradiol o arecolina. El mecanismo de permeación de la mayoría de las sustancias es por difusión pasiva, prefiriendo las sustancias hidrófilas la ruta intracelular y las sustancias más lipófilas el paso a través de poros. Desde un punto de vista farmacocinético, la absorción, distribución y eliminación de un fármaco podría simplificarse según un modelo monocompartimental abierto con una absorción de primer orden, según el modelo descrito en la figura 40.1.

Hoy en día son pocos los fármacos comercializados para la administración por esta vía en comparación con otras rutas de administración de fármacos, sin embargo, existen a fecha de hoy más de ochenta ensayos clínicos con diversos principios activos y formas farmacéuticas en diferentes fases de estudio, tanto para afecciones locales como sistémicas.

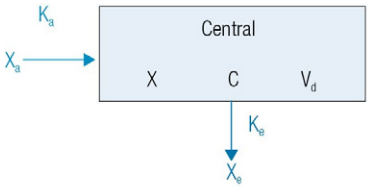
CARACTERES ANATOMOFISIOLÓGICOS DE INTERÉS BIOFARMACÉUTICO

La vagina aparece normalmente descrita en la bibliografía como un tubo fibromuscular de 6 a 12 cm de longitud y de forma ligeramente sigmoidea que se extiende desde la vulva al cérvix.

Diversos estudios han demostrado que el ángulo entre la parte superior y la parte inferior de la vagina es de aproximadamente 130° cuando la mujer está erguida. Además, la superficie interior está formada por numerosos pliegues que hacen que las paredes laterales de la vagina permanezcan en contacto, ejerciendo una ligera presión. Todo esto es especialmente interesante desde un punto de vista tecnológico, para desterrar la creencia de que la forma farmacéutica podría no permanecer el tiempo necesario tras su administración. Sin embargo, la gran cantidad de pliegues internos hacen que durante la fase de desarrollo, los estudios de extensibilidad de formas semisólidas cobren especial importancia en esta vía, ya que si la forma farmacéutica no es capaz de liberar al fármaco en la superficie del epitelio, éste no podrá alcanzar circulación sistémica.

Histológicamente la vagina está compuesta por cuatro capas:

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos



$$\frac{dX}{dt} = K_a X_a - K_e X$$

X: Cantidad de fármaco en el compartimiento
C: Concentración en el compartimiento
Vd: Volumen aparente de distribución
Xa: Cantidad de fármaco en el lugar de absorción
Ka: Constante de incorporación de orden 1
Xe: Cantidad de fármaco eliminada
Ke: Constante de eliminación de orden 1

FIGURA 40.1 Esquema del proceso que rige la farmacocinética de un fármaco que alcanza circulación sistémica a través del epitelio vaginal.

1. Epitelio escamoso, estratificado y no secretor en la parte más superficial.
2. Lámina propia o túnica adventicia, formada por fibras de colágeno y elastina y que posee una gran irrigación vascular y linfática.
3. Capa de músculo liso.
4. Tejido conectivo y un gran plexo circulatorio.

El epitelio es similar al de la mucosa bucal y su espesor varía entre 200 y 300 μm. Está constituido por cinco capas de células diferentes y de espesor variable. Un importante aspecto de este epitelio es que la unión entre las células no es muy intensa, por lo que aparece una importante red de canales entre estas que favorecen el paso de xenobióticos. Estos canales intercelulares son capaces de variar su diámetro como consecuencia de estímulos hormonales durante el ciclo menstrual, por lo que lo que las concentraciones plasmáticas de fármacos cuya absorción se produzca mayoritariamente por esta ruta puede verse notablemente afectada. Así, durante la fase folicular del ciclo, el espesor y el grado de unión de las células aumenta, mientras que en la fase luteal el espesor disminuye y el diámetro de los canales intercelulares aumenta. Para evitar estos cambios de permeabilidad durante los estudios de seguridad en animales, es frecuente utilizar los conejos como modelo animal, ya que se ha demostrado que este animal mantiene constante sus parámetros histológicos, bioquímicos y fisiológicos, a diferencia de la mayoría de mamíferos.

Diversos autores han demostrado que el espesor de la vagina y su grado de unión también se ven afectados por los cambios hormonales que conlleva la menopausia, haciendo que el epitelio durante esta fase sea extremadamente fino y con amplios poros.

Desde un punto de vista de inervación nerviosa, la vagina puede dividirse en cuatro partes. La porción más exterior está altamente inervada, mientras que las 3/4 partes superiores apenas poseen fibras nerviosas para estímulos como dolor o temperatura, haciendo de esta área una parte relativamente insensible. Por lo tanto, cualquier forma farmacéutica en contacto con la parte superior de la vagina, apenas sería percibida por la paciente, lo cual es una gran ventaja a la hora de diseñar formulaciones de liberación sostenida.

Respecto a la irrigación sanguínea, la vagina se encuentra altamente irrigada por numerosas arterias de diferente procedencia. El sistema venoso es complejo y se ha demostrado que la mayoría de la sangre alcanza la vena cava inferior sin pasar por el hígado. Es importante destacar que debido a las conexiones con la vascularización uterina, puede producirse un efecto de primer paso uterino cuando se administran hormonas tipo progesterona o estradiol. Se ha demostrado que durante el embarazo se incrementa la vascularidad de la vagina notablemente. Tras el alumbramiento, la vagina recupera su circulación habitual al cabo de varias semanas.

Es importante destacar el importante drenaje linfático a este nivel debido a los nódulos ilíaco, sacro, gluteal, rectal e inguinal.

El epitelio vaginal posee muy pocas glándulas en comparación con otras mucosas, y no posee ni células de reserva ni folículos pilosos. La secreción que lo baña es fundamentalmente un exudado de los vasos sanguíneos a través de los canales intercelulares, enriquecido con la secreción cervical, del endometrio y de las trompas, de composición compleja y alta carga microbiana saprófita (10.000 millones/mL), fundamentalmente lactobacilos. Estos lactobacilos transforman el glucógeno derivado de la descamación epitelial en ácido láctico y peróxido de hidrógeno, disminuyendo el pH hasta valores de 3,8-4,2 en condiciones fisiológicas. Debido a la escasa capacidad reguladora del pH de la secreción, cualquier factor que alcalinice este pH,

TABLA 40.1 Composición del medio vaginal propuesto por Owen y Katz (1999) para la realización de estudios *in vitro* según la composición, pH y osmolaridad promedio del fluido vaginal*

Componente	(g/l)
NaCl	3,510
KOH	1,400
$Ca(OH)_2$	0,222
Albúmina plasmática bovina	0,018
Ácido láctico	2,000
Ácido acético	1,000
Glicerina	0,160
Urea	0,400
Glucosa	5,000
HCl	c.s.p. pH 4,2

*Vermani et al (2002) incorporaron un 1,5% de mucina para la realización de estudios de bioadhesión.

tales como situaciones de estrés, presencia de semen, productos de higiene íntima, medicamentos, tampones, etc., pueden favorecer el crecimiento de patógenos. Por lo tanto, a la hora de desarrollar una formulación vaginal se ha de considerar el escaso volumen[1] y lo delicado del medio en el que la forma farmacéutica ha de liberar el fármaco, y, además, las importantes fluctuaciones fisiológicas en composición y volumen. En la tabla 40.1 se recoge la composición del flujo vaginal propuesta por diversos autores para la realización de estudios de disolución de formas farmacéuticas. Hay que destacar la escasa capacidad enzimática de este medio, si bien se ha demostrado cierta actividad proteolítica dependiente del ciclo.

A modo de resumen, en el cuadro 40.1 se recogen las principales ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos por vía vaginal.

FORMAS FARMACÉUTICAS DE ADMINISTRACIÓN VAGINAL

Características de un sistema ideal de dosificación por esta vía:

- Fácil de aplicar y de retirar. En terapia pediátrica ha de considerarse que la forma farmacéutica o su aplicador no dañen el himen.
- Indoloro.
- Que no requiera de asistencia médica para su uso.
- Que no afecte al epitelio ni a la flora local.
- Que permanezca en contacto con la pared vaginal a pesar del movimiento del paciente.
- Mínima interferencia con el modo de vida del paciente.
- Alta biodisponibilidad con baja variabilidad de dosificación del fármaco.
- Mínima interferencia con otras medicaciones.

CUADRO 40.1 Principales ventajas e inconvenientes de la administración de fármacos por vía vaginal

Ventajas

- Elevada superficie de absorción
- Gran irrigación sanguínea y linfática
- Soslaya el efecto de primer paso hepático
- Baja actividad enzimática
- Gran permeabilidad del epitelio
- Facilidad de administración
- Fácilmente accesible en casos de retirada de la forma farmacéutica
- Indolora

Inconvenientes

- Sólo accesible al 50% de la población
- Absorción variable según estímulos hormonales
- Sólo indicada para fármacos con una elevada potencia y amplio margen terapéutico
- Irritaciones locales frecuentes debido a la forma farmacéutica o al propio fármaco
- La forma farmacéutica debe esterilizarse para evitar crecimientos de flora oportunista
- Posibilidad de pérdida de la forma farmacéutica como consecuencia del movimiento

[1]La cantidad promedio de secreción vaginal producida por día es alrededor de 6 g, y se estima que entre 0,5 y 0,8 g de esta puede encontrarse en un momento puntual, aunque factores tales como la fase del ciclo menstrual, grado de excitación sexual, menopausia, etc., lo modifican notablemente.

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

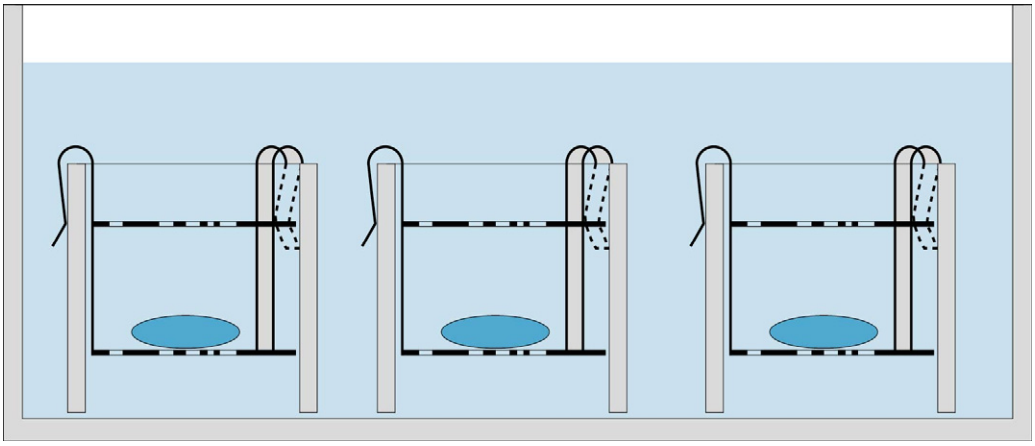


FIGURA 40.2 Esquema del ensayo de disgregación descrito en farmacopea para supositorios y óvulos (2.9.2).

La Real Farmacopea Española distingue, dentro del apartado de preparaciones vaginales, las siguientes formas farmacéuticas: óvulos, comprimidos vaginales, cápsulas vaginales, disoluciones, emulsiones y suspensiones vaginales, comprimidos para disoluciones y suspensiones vaginales, preparaciones vaginales semisólidas, espumas vaginales y tampones vaginales medicamentosos.

Los óvulos son preparaciones unidosis, cuyo peso oscila entre 1 y 15 g, de consistencia semisólida cuya forma de fabricación y excipientes es idéntica a la desarrollada en el capítulo 39 para los supositorios. Generalmente se recurre a bases hidrófilas formadas por mezclas de glicerogelatina o polietilenglicoles, a pesar de la mayor irritabilidad de estas últimas. Respecto a los ensayos a realizar sobre la forma farmacéutica final, la Real Farmacopea Española indica que deben determinarse la resistencia a la fractura, utilizando el mismo dispositivo y metodología descrita para los supositorios, y que deben cumplir el ensayo de disgregación de supositorios y óvulos (2.9.2) después de 60 min. El dispositivo para la realización del ensayo de disgregación puede describirse como un cilindro de dimensiones tipificadas, en cuyo interior se acopla un dispositivo metálico tipificado formado por dos placas perforadas[2] separadas 3 cm, en cuyo interior se deposita el supositorio u óvulo, según aparece en el esquema de la figura 40.2. El sistema se introduce en 4 L de agua termostatizada, al menos a 9 cm de profundidad, y se debe de poder rotar 180° cada 10 min durante todo el ensayo sin sacarlo del agua. En la figura 40.3 puede apreciarse una fotografía del mencionado dispositivo de placas.

Los comprimidos vaginales según farmacopea han de carecer de ángulos y aristas para evitar lesiones e irritaciones en la mucosa vaginal. En la formulación de estos comprimidos, intervienen los excipientes empleados en los comprimidos

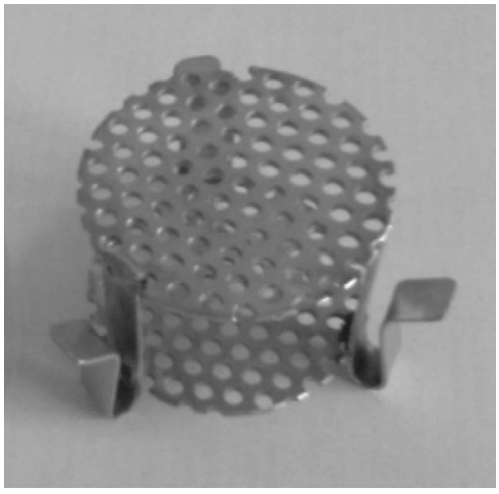


FIGURA 40.3 Detalle del dispositivo descrito en farmacopea para la realización del ensayo 2.9.2.

[2]La Real Farmacopea Española indica que estas placas deben poseer 39 perforaciones de 4 mm de diámetro.

convencionales. Destacar que todos ellos han de ser solubles, y en ningún caso provocar efectos locales (el talco está completamente contraindicado por su efecto irritante y porque puede provocar granulomas a largo plazo). De entre los diluyentes es frecuente recurrir a la lactosa, ya que es un buen sustrato natural de la microflora vaginal y, por lo tanto, favorece el pH local. Es frecuente, además, incorporar otros excipientes que favorezcan el carácter ácido y ciertos tensioactivos suaves por su capacidad humectante y para facilitar la puesta en contacto del fármaco con la mucosa. Para ello, en ocasiones también se recurre a la formulación de comprimidos efervescentes, que además poseen un elevado porcentaje de sustancias de carácter ácido. Respecto a los ensayos a realizar, la farmacopea indica que estos comprimidos deben cumplir los ensayos de comprimidos convencionales, a excepción del ensayo de disgregación, que es un ensayo adaptado a las condiciones fisiológicas de esta vía. Para ello, propone utilizar el dispositivo propuesto para controlar la disgregación de supositorios y óvulos, pero invertido, y situar el comprimido sobre la superficie de la placa, ligeramente en contacto con el medio de disgregación, tal y como se muestra en la figura 40.4. El ensayo es satisfactorio si tres unidades quedan disgregadas en un tiempo inferior a 30 min. Con esta misma intención, Kale et al (2008) han propuesto un dispositivo alternativo al propuesto por farmacopea para determinar la disolución de los comprimidos vaginales.

El resto de formas farmacéuticas descritas por farmacopea han de tratar de adaptarse en la medida de lo posible a los criterios enumerados al comienzo del apartado y cumplir con los requisitos de las formas farmacéuticas descritos para vías más convencionales. Debe prestarse especial interés a la viscosidad, isotonicidad y pH de las formas farmacéuticas líquidas y semisólidas, especialmente si se administran en un volumen elevado. En este sentido, los geles son las formulaciones semisólidas más adecuadas para la mayoría de los fármacos ensayados por esta vía de administración. De entre sus ventajas destacan sus excelentes propiedades reológicas, biocompatibilidad, aumento de la biodisponibilidad de algunos fármacos o su reducido coste económico en comparación con otras formulaciones. En los últimos años se están incluyendo nuevos polímeros para desarrollar geles termosensibles capaces de adaptar su capacidad de gelificación a los cambios de temperatura y aumentar la bioadhesividad de las formulaciones. De esta manera, Degim et al (2005) han propuesto un gel vaginal de insulina a base de quitosano con un 5% de dimetil-β-ciclodextrina como promotor de absorción, como alternativa a la vía intravenosa, manteniendo concentraciones plasmáticas estables a lo largo del tiempo.

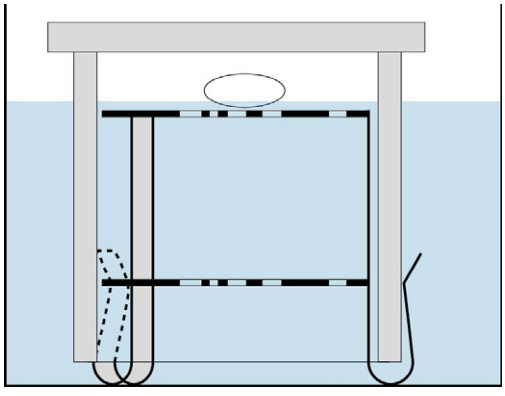


FIGURA 40.4 Esquema del ensayo de disgregación descrito en farmacopea para comprimidos vaginales.

ANILLO VAGINAL

Es un sistema de dosificación de fármacos que cumple con las características de las formas farmacéuticas de aplicación vaginal y que a partir de la década de 1960 ha sido ampliamente estudiado. Están formulados en base a polímeros, como los copolímeros de acetato de viniletileno, polisiloxano, etc. Desde un punto de vista industrial, son sistemas muy sencillos de producir, fundamentalmente por extrusión de los polímeros.

En la actualidad existen comercializados numerosos dispositivos de estas características, fundamentalmente en el ámbito de la terapia hormonal. La principal característica de estos sistemas radica en la posibilidad de obtener concentraciones plasmáticas constantes y durante un tiempo prolongado. En los diseños actuales es posible combinar varios fármacos al incluir un núcleo con un fármaco y una envoltura concéntrica con otro fármaco.

Existe la controversia sobre si los anillos vaginales presentan efectos locales, como incremento de secreciones o inflamación local,

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

sin embargo, estos efectos no se encuentran contrastados.

A la vista de lo comentado, puede afirmarse que la vía vaginal sigue siendo a día de hoy una vía de administración de fármacos infrautilizada. Los importantes avances galénicos en los últimos años, así como un mayor conocimiento de la anatomía y fisiología de la vagina, están permitiendo la administración de fármacos de origen proteico de elevado peso molecular y gran sensibilidad a través de esta vía, lo cual abre una interesante puerta al diseño de formulaciones con productos de origen biotecnológico.

ÍNDICE ALFABÉTICO

A

Absorción percutánea, 415*f*
Ácido metacrílico, 191
Acondicionamiento
  de formulación líquida, 367*f*
  de medicamentos, 281
    funciones, 281
    tipos, 281
Aditivos alimentarios utilizados en la elaboración de medicamentos, 272
Administración intracoclear, 410
Aerosoles, 163, 388
  boquillas, 165
  envase, 164
  llenado, 166
  nasales, 406
  válvula, 165
Agencia
  Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, 284
  Europea del Medicamento, 259
Agentes
  encapsulantes, 52
  tensioactivos, 139
Aglomeración de partículas, 43
Aglutinantes, mecanismo de acción, 300*f*
Agua para uso farmacéutico, 268
  electrodesionización, 270
  ósmosis inversa, 270
Almidón
  derivados, 298
  engrudo de, 299
  pregelatinizado, 298
Amebocito del cangrejo, 381
Ampollas, 385
Análisis
  de cenizas sulfúricas, 260*t*
  granulométrico, 58, 206
    análisis de datos, 208
    fases, 206
    técnicas, 211
Ángulo de reposo, 230*f*
  derramado, 229
  drenado, 229
Anillo vaginal, 439
Antecedentes históricos, 8
Antioxidantes, 239, 273
Apirogeneidad, 380
Aqua purificata, 269
Archivos maestros de fármacos, 267
Armario desecador de bandejas, 105*f*
Aromatizantes, 262
Arrhenius, diagrama de, 237
Atomización, 95, 107
Átomos, fuerzas de unión, 133
Autocongelación por vacío, 114*f*

B

Biodisponibilidad, 172
Bioequivalencia, 172
Bioerosión, 183*t*
Blísters, 278
Bombas Roots, 117

C

Cámaras de sedimentación
  continua, 23
  múltiple, 24
Capping, 305
Cápsulas
  amiláceas, 358
  colorantes, 337*t*
  de gelatina dura, 343
    ensayos de control de calidad, 352
    proceso de llenado
      industrial, 351*f*
      manual, 350*f*
  flexibles, 337
    fabricación manual, 338
  gelatinosas
    flexibles, 335
    rígidas. V. *Cápsulas de gelatina dura*
  método de goteo, 340
  rectales, 433
Caracterización granulométrica de sólidos, 205
Carbonato
  cálcico, 298
  magnésico, 298
Carr, índice de, 231
Carta psicrométrica, 103*f*
Cataplasmas, 414
Cavidad nasal, permeabilidad, 404*t*
Celulosa microcristalina, 298
Certificados de aptitud de la Farmacopea Europea, 267
Chipping, 306
Cierre
  elastomérico, 290
  en el acondicionamiento primario, 283
Cinética de descomposición de los fármacos, 239
Cloruro de benzalconio, 398
Coacervación, 129
Cóclea, 409
Coeficiente
  de reparto, 202
  de solubilidad, 173
Cohesividad de polvos en celdas de cizalladura, 232
Colirios, 396
  conservante ideal, 397
Coloides, 126
  estabilidad, 129
  hidrofílicos, 146, 156
Colorantes, 272, 302
  frecuentemente empleados en la industria farmacéutica, 364*t*
Compactador de rodillos, 48*f*
Compatibilidad principio activo-excipientes, 203
Compresión de partículas, 61
  estudio físico del proceso, 63
Comprimidos, 291
  bioadhesivos bucales, 328
  carta de control de peso, 307*f*
  diagramas de fabricación, 294
  efervescentes, 325
  especiales, 325
  estratificados, 330
  integridad mecánica, 305
  masticables, 327
  para chupar, 358
  recubiertos, 322
  solubles o dispersables, 327
  sublinguales, 328
Congelación, 111
  por termotransferencia, 115
Conjuntiva, 395
Conservantes, 273
Contador Coulter, 215, 216*f*
Córnea, 393
Cosolventes, 202
Coulter, contador, 215, 216*f*
Crecimiento cristalino, 148
Cremas, 414
Cribado de alto rendimiento, 193
Cuarentena, 252
Cubiertas de cesión sostenida, 324

© 2012. Elsevier España, S.L. Reservados todos los derechos

D

Degradación
física, 236
química, 235
principales mecanismos, 236*t*
Denominación Oficial Española (DOE), 284
Densidad, 229
apelmazada, 230
Derivados de almidón, 298
Desarrollo de un medicamento, 193
Descenso crioscópico, 376
Desecación, 95, 117
equipos, 105
proceso, 104
Desecador de lecho fluido, 106*f*
Destilación, 91
Diagrama de Arrhenius, 237
Diámetro
de Feret, 212, 214*f*
de Martin, 212, 214*f*
de sedimentación, 207*t*
Difractometría, 213
Difusión
convectiva, 175
fickiana, 183*t*
pasiva, 175
Digluconato de clorhexidina, 398
Dilatantes, 223
Dirección
Europea de la Calidad del Medicamento, 259
General de Farmacia y Productos Sanitarios, 282
Disgregador para comprimidos y cápsulas, 309*f*
Disoluciones, 131
ideales, 134
no ideales, 135
solubilidad, 131
velocidad, 131, 140
Disolventes, 81
no polares, 134
polares, 134
propiedades fisicoquímicas, 82
semipolares, 134
Distribución granulométrica, 209
Documentación, 255
Dossier maestro del producto, 267
Drug master file. V. *Dossier maestro del producto*
Durómetro, 308*f*

E

Ecuación
de Darcy, 75
de la isoterma de BET, 216
de Noyes-Whitney, 174
de Perrot, 208
de Skiney, 208
de Stokes, 23
Edulcorantes, 302
Efecto Venturi, 166
Efervescencia, 326*f*
control, 327*f*
Eficacia de encapsulación, 59
Elaboración industrial de inyectables, 382
Electronegatividad de elementos químicos, 133*t*
Electroporación, 421
Elutriación, 25
Elutriador multietapa, 26*f*
Emulgentes, 156
mecanismo de acción, 156
Emulsiones, 155
controles de calidad, 162
estabilidad
física, 160
química, 161
tipos, 155
Encapsulación, eficacia de, 59
Engrudo de almidón, 299
Enmascaramiento de sabores desagradables, 363*t*
Envases, 282
de vidrio para uso farmacéutico, 275
para preparaciones parenterales y/u oftálmicas, 277
para uso farmacéutico, 274
materiales utilizados, 275*t*
Epidermis, 411
Equilibrio hidrófilo-lipófilo, 160
Equipos atomizadores, 107
Equivalente isotónico en cloruro sódico, 377
Escala
de escrutinio, 35
de Griffin, 158
de Mohs, 15
Esclerótica, 395
Escrutinio, escala de, 35
Esferonización, 49
Espectroscopía de correlación fotónica, 214
Espumas rectales, 434
Estabilidad
estudios de, 235
física y fisicoquímica de formulaciones galénicas, 242
física, 235
química, 235
Estuche, 284
Estudios
cinéticos de estabilidad en disolución, 240
de estabilidad, 235
Etiquetado de los medicamentos, 285*t*
Etosomas, 423
Eutexia, 113
Excipientes, 4, 261
empleados en las formas sólidas orales, 296
funcionalidad, 263
Extracción, 81
líquido-líquido entre líquidos inmiscibles, 88
Extractor
Bollmann, 84
en columna, 84
Kennedy, 85
Extrusión centrífuga con múltiples orificios, 56

F

Fabricación industrial de cápsulas de gelatina dura, 345*f*
Fairs, gratículos de, 212, 214*f*
Farmacia galénica, 3
Farmacopea(s), 259
Europea, 132*t*, 181, 211 227*t*, 268, 275*t*, 282, 323
Fármacos. V. *Medicamentos*
Fases de Newitt, 44, 102*f*
Feret, diámetro de, 212, 214*f*
Film-coating, 314
Filtración, 73
aumento de la velocidad, 75
controles del proceso, 79
descenso de viscosidad, 76
fluido-fluido, 74
sólido fluido, 73
velocidad de, 74
Filtros
de cartucho, 78
de presión, 77
por gravedad, 77
por vacío, 77
Floculación
controlada, 149
en vehículos estructurados, 150
Fluidos
newtonianos, 219, 222*f*
no newtonianos, 219, 223*f*
supercríticos, 87
Formas
de administración
cutánea, 411
ocular, 393
parenteral, 373
componentes, 381
control de calidad, 384
esterilidad, 378
requisitos, 375

pulmonar, 387
rectal, 425
vaginal, 435
farmacéuticas, 4, 291
de administración vaginal, 437
de liberación
modificada, 181
concentraciones plasmáticas, 182*f*
prolongada, 311
sólidas, recubrimiento, 311
líquidas de administración oral, 361
Fórmulas magistrales, 7
Fosfato cálcico, 298
Fotolabilidad, 204
Fotooxidación ultravioleta, 271
Freeze drying, 109
Friabilómetro, 308*f*
Fricción fluida, 301

G

Galeno, 9
Garantía de calidad de los medicamentos, 248
Gelatina, 335
Geles, 414
Gelotubos, 344
controles y especificaciones, 346
Glicolato sódico, estructura química, 301*f*
Globo ocular, 393
Gomas de mascar, 357
Good Manufacturing Practices
V. *Normas de correcta fabricación de medicamentos*
Grageado, 312
proceso de, 315*f*
Granulación, 43
por vía
húmeda, 45, 295
seca, 48
Granulador
de alta cizalla, 46
oscilante, 46*f*
Granulados, 355
efervescentes, 356
gastrorresistentes, 356
Gratículos de Fairs, 212, 214*f*
Grupo de discusión de las farmacopeas, 260
Guía de Correcta Fabricación de la Unión Europea, 248

H

Hausner, índice de, 231
Heckel
gráficos de, 68
modelo de, 67
Hidroxipropilmetilcelulosa, 336
High shear granulator, 46
High-throughput screening
V. *Cribado de alto rendimiento*
Higrometría, 95
Homologación y validación de proveedores, 265
esquema de pasos a seguir, 266*f*
Humectabilidad, 145
Humedad, 96

I

Implantación hipodérmica, 329
Índice
de Carr, 231
de Hausner, 231
Inestabilidad de fármacos, 237
Insufladores, 388
Inyectables
elaboración industrial, 382
preparación de, 383*f*
Iontoforesis, 421
Isotonía, 376

J

Jarabes, 367
fabricación
industrial en caliente, 370*f*
oficinal
en caliente, 369*f*
en frío, 368*f*
por percolación, 369*f*

L

Laboratorio farmacéutico
estructura general, 247
instalaciones y equipos, 253
Lacas de uso farmacéutico, 273*t*
Lactosa, estructura química, 298*f*
Lecho fluido, 55
Ley
de Fick, 82, 174, 182
de Stokes, 148
Liberación
continua de sustancias activas, 184
controlada, 330
de los principios activos, 349
diferida y pulsátil, 187
prolongada, 331
pulsátil, 332
retardada, 331
Light scattering. V. *Difratometría*
Linimentos, 413
Liofilización, 95, 109
excipientes coadyuvantes, 121
motor, 110
Liofilizador
industrial, 112*f*, 111
mixto a escala de laboratorio, 112*f*
Liofilizados orales, 359
Liotabs, 359
Liposomas, 423
Lixiviación, 81
Lociones, 413

M

Maduración de Ostwald
V. *Crecimiento cristalino*
Máquinas de comprimir, 302
rotatorias, 304*f*
tipos, 303*t*
Martin, diámetro de, 212, 214*f*
Materia prima, 4
Materiales
cristalinos, 200
de acondicionamiento, 287
filtrantes, 78
para envases destinados a contener sangre humana y hemoderivados, 277
Materias primas de uso farmacéutico, 259
Matrices, 294
hidrófilas, 184
lipídicas, 186
Medicamentos, 5, 169
absorción de, 174
caracterización fisicoquímica, 199
control de liberación de, 181
criterios para su administración, 169
fotosensibles, 238
genéricos, 7
interacciones fármaco-alimento, 179
legalmente reconocidos, 6
liberación de, 172
normas de correcta fabricación, 247
parámetros de disolución, 173
preformulación, 193
consideraciones, 196
definición y objetivos, 195
propiedades organolépticas, 199
terminología, 200
solubilidad, 201
vías de administración, 176
intravenosa, 177
Metafiltro, 77
Metilcelulosa, 298
Métodos geométricos por microscopía, 212
Mezclas
aleatorias, 35*f*
de polvos, 40

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.

Mezclas *(Continúa)*
de sólidos, 33
ideales, 34*f*
negativas, 33
neutras, 34
perfectas, 34*f*
por cizallamiento, 38
por difusión, 38
positivas, 33
tratamiento matemático del proceso, 36
Microagujas, 422
Microcápsulas, 347
Microencapsulación, 51
mecanismos, 53
métodos, 53
Micropartículas, 51
caracterización, 58
Minigránulos, 49
Modelo de Heckel, 67
Moléculas, fuerzas de enlace, 133
Molino
de cilindros, 18, 18*f*, 20*t*
de corte, 20, 20*f*
de martillos, 17, 19*t*, 17*f*
Movimiento browniano, 126
Mucus nasal, 402

N

Nebulizadores, 166, 388
Niosomas, 424
Nomograma utilizado para la elección del número de cápsulas, 349*f*
Normas de correcta fabricación de medicamentos, 247
Normativas ICH para la armonización de estudios de estabilidad, 243

O

Oído medio, 407
Operaciones básicas farmacéuticas, 11
Otitis, 408
Óxido de etileno, 379

P

Paila
convencional, 318*f*
de gragear, 312
de pulimentado, 314*f*
Pellegrini, 319*f*
perforada, 318
Pan coating, 54
Parafinas, 299
Parches transdérmicos, 417
capas constitutivas, 418*t*
evaluación, 420
Partículas
aglomeración de, 43
compresión de, 61
tamaño, 21
métodos de cálculo, 21
Pastas, 414
Pastillas para chupar, 358
Película precorneal, 395*t*
Pelletización, 49
Pellets, 347, 374
Perfiles de fuerza-desplazamiento en máquina de comprimir excéntrica, 66*f*
Perrot, ecuación de, 208
Piel, 411
vías de penetración, 412
Pistola de aplicación de soluciones poliméricas de dos fluidos, 318*f*
Planta de fabricación, 251
Plástico(s)
como material de acondicionamiento, 289
termoendurecidos, 289
Plastificantes, 316*t*
Polimerización, 56
Polímeros
mucoadhesivos, 405*t*
termoplásticos, 289
Poliolefinas, 277
Polivinilpirrolidona, 299
Polvos dérmicos, 413
Pomadas, 413
Potencial zeta, 126, 152
Preparados
líquidos orales
componentes, 363*f*
ensayos de control, 371
fabricación industrial, 365
nasales, 401
ventajas e inconvenientes, 402
oftálmicos, 396
agentes tensioactivos, 397
óticos, 406, 409
rectales semisólidos, 434
Principios activos, 4
farmacéuticos, 261
presencia de impurezas, 262*t*
Propulsores de aerosoles farmacéuticos, 390*f*
Prospecto, 285
Protocolos de fabricación, 256
Psicrometría, 95
Pululano, 336
Pulverización, 14
balance energético, 16
sistemas, 17
Punto de rocío, 99
Punzones, 295
Purificación de agua para laboratorio, 270

R

Reacciones de oxidación en cadena, 236
Real Farmacopea Española, 201
309*f*, 293, 325, 355, 396, 401, 432, 438
Recto, 425
Recubrimientos, 317
de formas farmacéuticas sólidas, 311
entéricos, 322
polímeros más usados, 323*t*
Reducción del tamaño de partícula, 11
métodos generales, 13
Regla de las 4 M de calidad, 251*f*
Reogramas, 221, 224*f*
Reología de materias primas, 219
Resinas intercambiadoras de iones, 186
Resistencia
a la centrifugación, 289
a la fractura, 307
a los choques térmicos, 288
hidrolítica, 288

S

Sacarolizador, 370*f*
Secado, 101
reciclado del aire, 103
Sedimentación, 23
continua, cámaras de, 23
múltiple, cámaras de, 24
velocidad de, 146
volumen de, 146, 152
Sedimentos compactos *(caking)*, 242
Segregación de sólidos, 38
Sellos, 358
Serie
ADME, 176*f*
LADME, 171
Seudoplásticos, 223
Siglas en el cartonaje de medicamentos, 285*t*
Sílice coloidal, 314
Sistema(s)
auditivo, alteraciones, 408
coloidales, 125
con membrana microporosa, 186
de lecho fluido, 320
de liberación
continua de sustancias activas, 184
diferida y pulsátil, 187, 188*f*
dispersos, 123

heterogéneos. V. *Aerosoles, Emulsiones, Suspensiones*
homogéneos
V. *Disoluciones*
Dome Matrix®, 189
Skiney, ecuación de, 208
Sólidos pulverulentos, 226, 228
mejora de la fluidez, 232
métodos de caracterización reológica, 229
Solubilidad de disolución, 131
Solubilización de solutos escasamente solubles en agua, 131
Sonoforesis, 421
Soxhlet, 83
Spray
congealing, 55
drying, 55
Supositorios, 426
excipientes, 428
fabricación, 429
Suspensiones, 143
aplicaciones farmacéuticas, 143
componentes, 151
defloculadas, 144
estabilidad física, 145
floculadas, 144
rectales, 434

T

Tamaño de partículas. V. *Partículas*
Tamices
clasificación, 28*t*
en cascada, 29, 213*f*
en serie o en línea, 29
rotatorios, 30
Tamización, 25, 27, 211
rendimiento, 30
Tampones rectales, 434
Tensioactivos, 202
Tensión superficial, tabla de valores de algunas sustancias, 158*t*
Termoforesis, 422
Termohigrómetros electrónicos, 100
Tiomersal, 398
Tixotropía, 224
Tolva, 294
móvil, 304
Transfersomas, 423
Tránsito intestinal, 178
Tratamiento matemático del proceso de mezclado, 36
Tubos cilíndricos de aluminio y plástico, 280
Túnel desecador de bandejas, 105*f*

V

Vaciamiento gástrico, 178
Vacunas por vía nasal, 403*t*
Vagina, 435
composición del medio vaginal, 437*t*
Van der Waals, fuerzas de, 228
Vehiculización colónica, 191
Velocidad
de congelación, 116
de disolución, 131, 140, 173, 308
de filtración, 74
de sedimentación, 146
Vía de administración
intravenosa, 177
ótica, 407
parenteral, 374*f*
pulmonar, 387
rectal, 426
transdérmica, 415
Viales, 385
Vidrio como material de acondicionamiento, 287
Viscosidad, 152, 219
Viscosímetros, 225
Volumen de sedimentación, 146, 152
Volumenómetro de asentamiento, 231*f*

booksmedicos.org

© ELSEVIER. Fotocopiar sin autorización es un delito.