

# Tecnología Farmacéutica II

## TEMA 1: Introducción al estudio de la TF

1. Definiciones
2. Funciones y propiedades de los excipientes
3. Objetivo de las formas farmacéuticas
4. Concepto, contextualización y objetivos de la asignatura
5. Perspectivas futuras de la tecnología farmacéutica

## TEMA 2: Preformulación de medicamentos (I)

1. Concepto de preformulación
2. Aspectos generales a considerar en el desarrollo de un medicamento
3. Consideraciones biofarmacéuticas: biodisponibilidad
4. Características fisiológicas de la vía de administración
5. Factores limitantes de la absorción
6. Factores relacionados con el fármaco que influyen en la solubilidad
7. Factores relacionados con la formulación que influyen en la solubilidad
8. Ensayos de la velocidad de disolución “in vitro”
9. Correlación “in vitro-in vivo”

## TEMA 3: Preformulación de fármacos II

1. Preformulación de medicamentos
2. Consideraciones FQ en el desarrollo de un medicamento
  - 2.1. Estado físico
  - 2.2. Forma y tamaño de partículas
  - 2.3. Cristalinidad y polimorfismo
  - 2.4. Punto de fusión
  - 2.5. Solubilidad
  - 2.6. Propiedades de flujo
3. Estudios de estabilidad
4. Estudios de compatibilidad

## TEMA 4: Estabilidad de medicamentos I

1. Aspectos cinéticos: orden de reacción y molecularidad
2. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en disolución
  - 2.1. Temperatura
  - 2.2. pH
  - 2.3. Fuerza iónica y presencia de sales
  - 2.4. Composición del medio
3. Mecanismos de degradación de fármacos
4. Estabilidad de fármacos en fase sólida

[5. Estabilidad física y biofarmacéutica](#)

[6. Planificación de estudios de estabilidad](#)

## [TEMA 5: Estabilidad de medicamentos II](#)

[1. Estabilidad de medicamentos](#)

[2. Conservantes utilizados en la formulación de medicamentos](#)

[2.1. Antimicrobianos y/o antifúngicos](#)

[2.1.1. Requisitos de un conservante](#)

[2.1.2. Factores de los que depende su actividad](#)

[2.1.3. Mecanismo de acción de los conservantes](#)

[2.1.4. Principales antimicrobianos utilizados](#)

[2.2. Antioxidantes](#)

[2.2.1. Factores que influyen en la oxidación](#)

[2.2.2. Requisitos de un antioxidante](#)

[2.2.3. Principales antioxidantes utilizados](#)

[2.2.4. Normas básicas para evitar la oxidación](#)

## [TEMA 6: Agua para usos farmacéuticos](#)

[1. Aplicaciones del agua en Farmacia](#)

[2. Tipos de agua](#)

[3. Métodos de obtención de agua para uso farmacéutico](#)

[3.1. Destilación](#)

[3.1.1. De efecto simple](#)

[3.1.2. De doble efecto](#)

[3.1.3. Por termocompresión](#)

[3.2. Intercambio iónico](#)

[3.3. Ósmosis inversa](#)

[3.4. Ultrafiltración](#)

[4. Almacenamiento del agua](#)

[5. Validación de sistemas de agua purificada y agua para inyectables](#)

## [TEMA 7: Operaciones con sólidos pulverulentos I. Pulverización](#)

[1. Teoría de la pulverización](#)

[2. Efectos de la pulverización sobre la distribución del tamaño de partícula](#)

[3. Equipo de pulverización](#)

[3.1. Molino de martillos](#)

[3.2. Molino de cuchillas](#)

[3.3. Molino de rodillos](#)

[3.4. Molino de bolas](#)

[3.5. Micronizadores](#)

[4. Criterios de selección del equipo de pulverización](#)

## [TEMA 8: Operaciones con sólidos pulverulentos II. Separación y mezclado](#)

- [1. Separación de sólidos: objetivo](#)
- [2. Métodos de separación](#)
  - [2.1. Tamización](#)
  - [2.2. Sedimentación](#)
  - [2.3. Elutriación](#)
- [3. Criterios de selección del procedimiento de separación](#)
- [4. Mezclados de sólidos: tipos de mezclas](#)
- [5. Mecanismos de mezclado](#)
- [6. Mecanismos de segregación](#)
- [7. Índices de mezclado](#)
- [8. Equipos de mezclado](#)

#### [TEMA 9: Microencapsulación](#)

- [1. Definición](#)
- [2. Aplicaciones en farmacia](#)
- [3. Materiales de recubrimiento](#)
- [4. Métodos de microencapsulación](#)
  - [4.1. Coacervación \(separación de fases\)](#)
    - [4.1.1. Coacervación simple](#)
    - [4.1.2. Coacervación compleja](#)
  - [4.2. Extracción-evaporación disolvente](#)
  - [4.3. Polimerización interfacial](#)
  - [4.4. Gelificación iónica](#)
  - [4.5. Atomización y atomización-congelación](#)
  - [4.6. Recubrimiento en lecho fluido](#)
- [5. Caracterización de micropartículas](#)
  - [5.1. Características morfológicas, estructura interna y tamaño de partícula](#)
  - [5.2. Rendimiento de su producción](#)
  - [5.3. Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo](#)
  - [5.4. Estudio de liberación de la molécula activa](#)
  - [5.5. Otros](#)
- [6. Criterios para la selección de los materiales de recubrimiento y del método de microencapsulación](#)

#### [TEMA 10: Filtración](#)

- [1. Caracterización y objetivos del proceso de filtración](#)
- [2. Modalidades de filtración](#)
  - [2.1. En profundidad](#)
  - [2.2. En superficie](#)
- [3. Factores que afectan a la velocidad de filtración](#)
  - [3.1. Presión](#)

- [3.2. Filtro, área filtrante y viscosidad del medio](#)
  - [4. Requisitos de un sistema de filtración](#)
  - [5. Materiales filtrantes](#)
    - [5.1. Suelos](#)
    - [5.2. Porosos](#)
    - [5.3. Tejidos y membranas](#)
  - [6. Ultrafiltración](#)
  - [7. Filtración tangencial](#)
  - [8. Dispositivos de filtración](#)
  - [9. Filtración de gases](#)
  - [10. Controles del proceso de filtración](#)
    - [10.1. Ensayos de integridad](#)
    - [10.2. Determinación del caudal](#)
    - [10.3. Resistencia a la colmatación](#)
    - [10.4. Adsorción de componentes](#)
    - [10.5. Extraíbles de membrana](#)
  - [11. Filtración esterilizante](#)
  - [12. Criterios de selección del sistema de filtración](#)
- [TEMA 11: Secado y liofilización](#)
- [1. Teoría del secado](#)
  - [2. Humedad del aire](#)
    - [2.1. Comportamiento de un sólido frente a la humedad](#)
  - [3. Dinámica del secado](#)
    - [3.1. Proceso de desecación](#)
  - [4. Equipos de secado](#)
    - [4.1. Sistemas estáticos](#)
    - [4.2. Sistemas dinámicos](#)
      - [4.2.1. Sistemas de lecho en movimiento](#)
    - [4.3. Sistemas de lecho fluido](#)
    - [4.4. Sistemas neumáticos](#)
    - [4.5. Microondas](#)
  - [5. Liofilización](#)
    - [5.1. Conceptos básicos](#)
    - [5.2. Proceso](#)
    - [5.3. Acondicionamiento](#)
    - [5.4. Aditivos de la liofilización](#)
    - [5.5. Controles](#)
- [TEMA 12: Esterilización](#)
- [1. Importancia de la esterilización para los farmacéuticos](#)

[2. Concepto de esterilidad](#)

[3. Métodos de esterilización](#)

[3.1. Agentes físicos: calor](#)

[3.1.1. Calor húmedo](#)

[3.1.2. Calor seco](#)

[3.2. Por radiación](#)

[3.3. Esterilización por agentes químicos](#)

[3.4. Mecánica](#)

[4. Elaboración aséptica de fármacos](#)

[5. Zonas limpias - zonas blancas - zonas de ambiente controlado](#)

[6. Control de la esterilidad](#)

[7. Selección del procedimiento idóneo de esterilización](#)

[TEMA 13: Sólidos pulverulentos I. Análisis granulométricos](#)

[1. Análisis granulométricos. Concepto](#)

[2. Medida del tamaño de partícula](#)

[2.1. Diámetros equivalentes](#)

[2.2. Distribución de tamaños](#)

[3. Forma de las partículas](#)

[4. Etapas del análisis granulométrico](#)

[5. Técnicas de análisis granulométrico](#)

[5.1. Tamización](#)

[5.2. Sedimentación](#)

[5.3. Método coulter](#)

[5.4. Difracción de luz láser](#)

[5.5. Microscopia](#)

[6. Superficie específica](#)

[TEMA 14: Sólidos pulverulentos II. Reología](#)

[1. Reología de sólidos pulverulentos: concepto](#)

[2. Propiedades de flujo](#)

[2.1. Cohesión](#)

[2.2. Equilibrio](#)

[2.3. Fuerzas que promueven el flujo](#)

[2.4. Intensidad de cohesión](#)

[2.5. Densidad aparente](#)

[2.6. Factor de flujo](#)

[3. Métodos de evaluación de propiedades de flujo](#)

[3.1. Métodos angulares](#)

[3.2. Flujo a través de orificios](#)

[3.3. Determinación de fuerzas de cizalla](#)

3.4. Métodos de compactación

4. Propiedades de deformación

5. Procedimientos de mejora de las propiedades reológicas

TEMA 15: Sistemas dispersos homogéneos. Disoluciones o soluciones

1. Introducción y conceptos teóricos

1.1. Disolución, solvente y soluto

1.2. Solubilidad y expresión de la concentración

1.3. Análisis termodinámico del proceso de disolución

1.4. Tipos de disoluciones (ideales, regulares y reales)

2. Factores que influyen en la solubilidad

2.1. Factores dependientes del medio

2.2. Factores dependientes del sólido

2.3. Factores dependientes de las interacciones en disolución

2.4. Efecto de los aditivos

3. Tipos de disolventes

4. Velocidad de disolución (Noyes y Whitney)

5. Hidrosolubilización de fármacos

TEMA 16: Sistemas dispersos heterogéneos. Emulsiones

1. Sistemas dispersos heterogéneos (SDH): bases fisicoquímicas

1.1. Fenómenos interfaciales: tensión superficial e interfacial

1.2. Propiedades cinéticas

1.3. Propiedades eléctricas: potencial electrocinético y teoría DLVO

1.4. Reología de fluidos

2. Emulsiones

2.1. Tipos de emulsiones

2.2. Elección del tipo de emulsiones

2.3. Elección de la fase oleosa

2.4. Estabilidad de emulsiones y mecanismos de estabilización

2.5. Inestabilidad química

2.6. Preparación de emulsiones

2.6.1. Formación de emulsión mediante dispersión

2.6.2. Inversión de fase

2.6.3. Temperatura de inversión de fases

2.6.4. Agitación intermitente

2.7. Caracterización de las emulsiones y control

3. Emulsificación y agentes emulsificantes

3.1. Elección del emulgente

Tema 17: Sistemas dispersos heterogéneos III. Suspensiones y geles

1. Suspensiones: concepto y aplicaciones

- [2. Formulación de suspensiones: Humectación](#)
- [3. Formulación y estabilidad](#)
  - [3.1. Sedimentación: sistemas floculados y defloculados](#)
  - [3.2. Tamaño de partícula y crecimiento de cristales](#)
  - [3.3. Reología](#)
  - [3.4. Viscosidad](#)
- [4. Métodos de preparación](#)
- [5. Caracterización y control](#)
- [6. Geles: concepto y tipos \(segunda parte del tema\)](#)
  - [6.1. Por su comportamiento frente al agua](#)
  - [6.2. Por el número de fases](#)
  - [6.3. Según su viscosidad](#)
  - [6.4. Por su estructura](#)
  - [6.5. En función de la naturaleza de la fase interna y origen](#)
- [7. Mecanismos de formación de un gel](#)
- [8. Estabilidad e incompatibilidades](#)
- [9. Formulación y elaboración de geles](#)

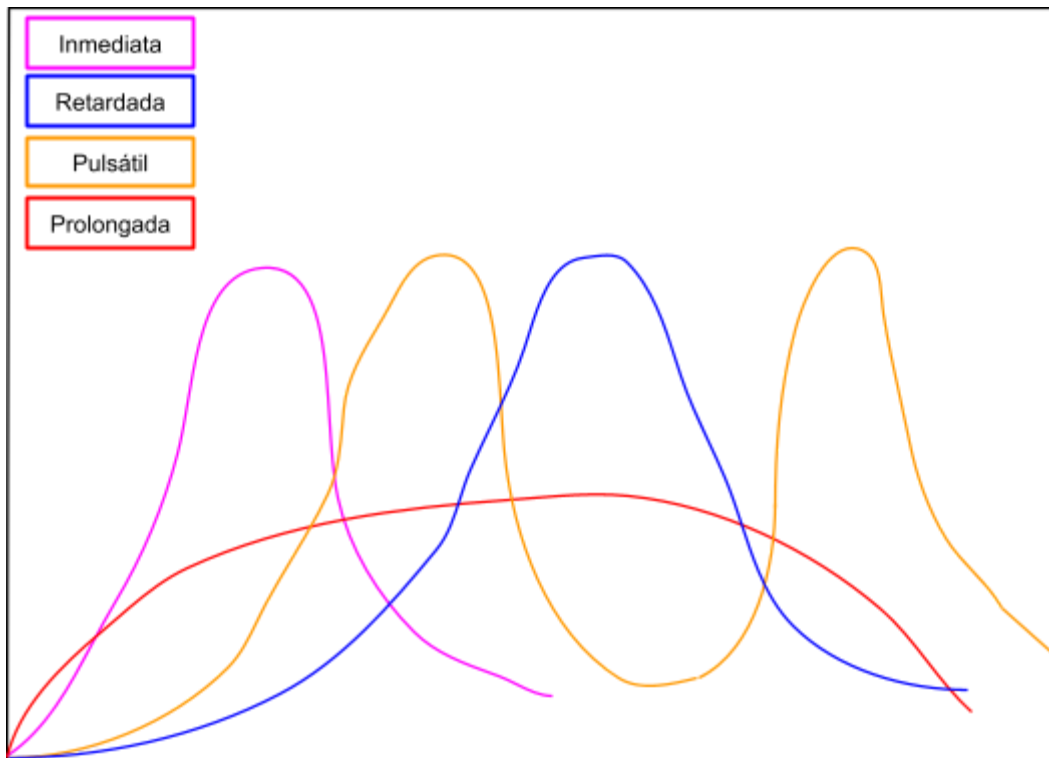
## TEMA 1: Introducción al estudio de la TF

- PA: exclusivamente aquella parte que tiene actividad biológica.
- Excipientes: aquello que ayuda al PA a constituir la forma farmacéutica.
- Principio activo + excipientes: forma farmacéutica (pasa por un proceso tecnológico).
- Medicamento: forma farmacéutica con acondicionamiento (blister, caja, etc).

### 1. Definiciones

- **PA o fármaco:** es la sustancia responsable de la aparición de un efecto farmacológico que permite cumplir, después de administrarse el medicamento en una situación patológica, con la finalidad deseada.
- **Excipientes o coadyuvante:** son sustancias o mezclas de sustancias carentes, por sí mismas, de actividad farmacológica que se usan conjuntamente con el principio activo para facilitar la preparación y empleo del medicamento. Pueden ser uno o varios.
- **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.
- **Medicamento:** todo producto que, convenientemente administrado al organismo, es capaz de prevenir, curar, paliar o diagnosticar un estado patológico.
- **Forma de dosificación:** se considera el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento características adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia terapéutica. Forma de dosificación y forma farmacéutica es lo mismo (son sinónimos).
- **Formas farmacéuticas de liberación convencional / inmediata:** el perfil de disolución depende esencialmente de sus propiedades intrínsecas. Libera de forma inmediata el principio activo (es la primera que aparece en la gráfica: alcanza el pico máximo de concentración antes que cualquier otra).
- **Formas farmacéuticas de liberación modificada:** prolongada, retardada o pulsátil. La liberación **retardada** se retrasa la liberación (no quiere decir que sea más lenta) del principio activo con respecto a la liberación convencional (de esto se encargan los excipientes, denominados excipiente de liberación retardada). En el caso de la **pulsátil** no se libera el PA entero en ningún momento sino que se libera de forma intermitente (aseguran una liberación secuencial). En la

**prolongada** se provoca una alteración en la cinética (liberación es más lenta) del fármaco (garantizan una liberación más lenta del principio activo).



- **Especialidad farmacéutica:** el medicamento de composición e información definidas, de forma farmacéutica y dosificación determinadas, dispuesto y acondicionado para su dispensación al público.
- **Fórmula magistral:** indica una individualización al paciente. Es un medicamento destinado a un paciente individualizado preparado por el farmacéutico o bajo su dirección para cumplimentar expresamente una prescripción facultativa detallada.
- **Fórmula magistral tipificada:** fórmula magistral recogida en el formulario nacional por razón de su frecuente uso y utilidad. Una fórmula magistral no siempre indica que tenga que ser un medicamento (con acción terapéutica concreta).
- **Preparado oficial:** medicamento elaborado y garantizado por un farmacéutico o bajo su dirección, dispensado en la farmacia o servicio farmacéutico enumerado y descrito por el Formulario Nacional. A diferencia de la fórmula magistral, siempre hace referencia a un medicamento.
- **Especialidad farmacéutica genérica (EFG):** es la especialidad con la misma

forma farmacéutica e igual composición cualitativa y cuantitativa en sustancias medicinales que otra especialidad de referencia. Debe demostrar la equivalencia terapéutica con la especialidad de referencia mediante los correspondientes estudios de bioequivalencia.

- **Producto sanitario:** cualquier instrumento, dispositivo, equipo, material u otro artículo, sólo o en combinación con otros, con fines de:
  - ◆ Diagnóstico, prevención (tiritas), control, tratamiento o alivio de una enfermedad o lesión.
  - ◆ Investigación, sustitución o modificación de la anatomía o de un proceso fisiológico (prótesis).
  - ◆ Regulación de una concepción.
- **Sistemas terapéuticos:** son formas de dosificación que liberan uno o más principios activos de forma continua, bajo una pauta preestablecida y durante un periodo de tiempo determinado. El término sistema terapéutico no ha tenido mucho éxito. Es más frecuente que nos encontremos el término sistemas de liberación controlada o sistemas vectorizados (cuando el medicamento es dirigido hacia un determinado órgano o tejido - implican el direccionamiento de la forma farmacéutica a un órgano concreto).
- **Sistemas farmacéuticos:** productos intermedios que pueden dar lugar a diferentes formas de dosificación. Como sistemas farmacéuticos podemos considerar los sólidos pulverulentos, las suspensiones, emulsiones, etc.
- **Operaciones básicas:** también denominadas “operaciones farmacéuticas” porque son operaciones ejecutadas con el fin de obtener una forma de dosificación.
- **Validación de procesos:** definido por la FDA como un programa documentado que proporciona un elevado grado de seguridad de que un proceso específico, conduce a la obtención de un producto con las especificaciones y los atributos de calidad previstos.
- **Biodisponibilidad:** cantidad de principio activo contenido en una forma de dosificación que alcanza inalterado la circulación sistémica y la velocidad con que se realiza este proceso. La biodisponibilidad se ha convertido en un criterio determinante para la evaluación de su calidad. Muy importante de cara a establecer la dosis y la eficacia del medicamento.
- **Biofarmacia:** Disciplina que describe la aplicación de los principios fisicoquímicos, biológicos, farmacocinéticos y tecnológicos a la consecución de

la biodisponibilidad óptima de los medicamentos. Estudia las características de la liberación del fármaco incluido en la formulación y de su absorción a través de la membrana.

- **Farmacia clínica:** es una parte de las ciencias farmacéuticas, estrechamente relacionada con el ejercicio de la clínica. No es lo mismo que la hospitalaria. Siempre hace referencia al ejercicio de la clínica. Hace énfasis en el apropiado uso de los medicamentos en los pacientes. Este énfasis se plasma sobre el medicamento aplicado al paciente y no en el medicamento producto.
- **Farmacia hospitalaria:** actividades relacionadas con el empleo de sistemas de distribución de medicamentos que garanticen su correcta dispensación:
  - ◆ Dispensación de medicamentos en dosis unitarias.
  - ◆ La orden (receta) médica a pacientes hospitalizados.
  - ◆ El reenvasado de medicamentos y su correcta identificación.
  - ◆ La unidad de preparación de mezclas (nutrición parenteral, sueros, determinadas soluciones).
  - ◆ Suelen contar con un laboratorio de Galénica para preparar fórmulas normalizadas, magistrales, etc.

## 2. Funciones y propiedades de los excipientes

Un **medicamento** está constituido por: uno o varios principios activos, excipientes o sustancias auxiliares y material de  acondicionamiento.

Los **excipientes** o sustancias auxiliares tiene una finalidad diferente al principio activo. Están destinados a proporcionar una forma de presentación adecuada. Pueden ser entidades químicas definidas o mezclas de origen sintético o natural.

En lugar de la expresión “sustancias auxiliares” se emplean los términos:

- Excipiente: del latín *excipere* (recibir). El excipiente recibe el principio activo.
- Vehículo: el excipiente transporta al medicamento hasta el lugar de absorción.
- Coadyuvante: del latín *adyuvare* (ayudar). El excipiente ayuda al principio activo a realizar su función.

**Funciones** de los excipientes:

- Facilitar la administración del principio activo. Ej: es el caso de los solventes, aromatizantes (permite la buena aceptación del principio activo), edulcorantes (igual que el aromatizante), colorantes.
- Mejorar la eficacia del principio activo: favoreciendo la penetración de un principio activo o para su uso en formas de liberación retardada (aumenta la

duración de la actividad terapéutica).

- Asegurar la estabilidad y, en consecuencia, la conservación hasta que vaya a ser utilizado. Se utilizan conservantes (antisépticos, antifúngicos, antioxidantes) y tampones, que permiten ajustar el pH.
- Existe una **propiedad común** a todos los excipientes: la **inercia**. No existe ningún disolvente que sea inerte.
  - ◆ Un excipiente debe ser inerte con respecto al principio activo (no puede aumentar ni inhibir la actividad del principio activo. No se puede sustituir un excipiente por otro al azar. Existen excipientes que retienen los principios activos. Ej: los polvos adsorbentes o excipientes de pomadas cuyo coeficiente de distribución es poco afín a la cesión del principio activo. Por otra parte, un incremento en la actividad del principio activo puede generar toxicidad.
  - ◆ Inercia con respecto al material de acondicionamiento: a veces aparecen problemas con excipientes líquidos o pastosos.
  - ◆ Inercia con respecto al organismo: en principio, el excipiente no debe tener actividad propia alguna. La neutralidad absoluta con respecto al organismo no existe. El agua es el único disolvente perfectamente tolerado. En la elección de un excipiente se debe considerar la relación beneficio-riesgo.
  - ◆ La falta de inercia se debe a veces a la presencia de impurezas: típico de excipientes obtenidos por polimerización en presencia de catalizadores.
- Un excipiente viene definido por sus características fisicoquímicas (tamaño de partícula, solubilidad) y tecnológicas (capacidad de flujo - si es baja no será adecuado para preparar formas farmacéuticas orales solubles). A veces, en la formulación de un medicamento, la distinción entre principio activo y excipiente no es evidente. Ej: excipiente en pomadas: en este caso el excipiente sirve como vehículo, pero también sirve para la hidratación de la piel.

### 3. Objetivo de las formas farmacéuticas

Los objetivos que se persiguen con la **transformación de un principio activo en una forma de dosificación** son muy numerosos. Como más habituales, los siguientes:

- Posibilitar la administración de principio activo utilizados en dosis muy reducidas.
- Proteger el principio activo de los agentes atmosféricos.
- Proteger el principio activo de los efectos destructivos del medio gástrico.
- Mejorar las características organolépticas del principio activo.
- Proporcionar formas líquidas a partir de principios activos sólidos.

- Posibilitar la administración de principio activo a través de una determinada vía.
- Controlar la absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.

#### 4. Concepto, contextualización y objetivos de la asignatura

Farmacia galénica: desarrollo, elaboración y administración de los medicamentos con vistas a la obtención de una respuesta terapéutica. Galénico: Claudius Galenus, médico y farmacéutico, quien vivió en el S. II. Se interesó por la formulación de medicamentos y proporcionó detalles sobre la forma de prepararlos.

La tecnología farmacéutica se ocupa de todos los aspectos relacionados con el **diseño**, la **elaboración** y **evaluación** de las formas de dosificación de los medicamentos. La tecnología farmacéutica es la única asignatura dentro del Grado en Farmacia que trata del diseño, elaboración, evaluación y control de medicamentos. Se apoya en otras materias troncales como: FQ, Fisiología, Técnicas analíticas, Farmacología, Biofarmacia y Farmacia Clínica.

Competencias relacionadas con la asignatura: conocimiento de las propiedades FQ y biofarmacéuticas de los principio activo y excipientes, así como las posibles interacciones entre ambos. Estabilidad de los principios activos y sistemas farmacéuticos, así como de los métodos de estudio. Operaciones básicas y procesos tecnológicos relacionados con la elaboración y control de medicamentos.

El objetivo es conocer todos aquellos principios que nos van a ayudar a formular un medicamento bajo la mejor forma farmacéutica, lo cual implica la correcta elección de los excipientes y estudios de preformulación.

#### 5. Perspectivas futuras de la tecnología farmacéutica

- La introducción de un gran número de **nuevos excipientes**: excipientes de compresión directa. Uno de los problemas principales de cara a la preparación de comprimidos es la compresión directa (son muy pocos los que se pueden comprimir de forma directa).
- **Nuevas formulaciones** de liberación modificada
- Tecnología de suspensiones y emulsiones.
- Técnicas de filtración
- Procesos de granulación y compresión.
- **Nanopartículas**: las únicas capaces de tratar determinados tipos de tumores.
- Preparación de **medicamentos biotecnológicos**: un medicamento biotecnológico es aquel que está preparado a partir de un organismo vivo.

- La **terapia génica** es la utilización de genes en lugar de medicamentos tradicionales.
- Las dos anteriores están relacionadas. La terapia génica tiene dos formas de administrar el gen: vectores virales (requiere mucho desarrollo para conseguir transfectar (llegar al órgano, luego al núcleo y provocar la expresión del gen terapéutico); un ejemplo es un adenovirus: se le retira la parte dañina del virus y se deja la parte que es responsable de la infección y acción. El problema es que estos vectores tienen muchos efectos secundarios) y vectores no virales (son sistemas sintéticos, formas farmacéuticas como liposomas, nanopartículas poliméricas que son capaces de actuar como vectores o vehículos hacia el órgano o célula diana. Se suele trabajar con este tipo de vectores)
- Medicamentos de **terapia avanzada**: están regulados por la ley 29/2006. Se consideran medicamentos de terapia génica y celular aquellos vectores con material genético. Ej: ácido nucleico desnudo (se degrada fácilmente; requiere que se introduzca dentro de una micropartícula que lo proteja),
- Medicamentos **especiales**: pueden ser hemoderivados, radiofármacos, homeopatía, medicamentos a base de plantas medicinales.

## TEMA 2: Preformulación de medicamentos (I)

### 1. Concepto de preformulación

Con el objetivo de **desarrollar un medicamento seguro, eficaz y estable**, la preformulación se encarga de todos los pasos anteriores. La preformulación requiere: trabajo multidisciplinar, estudios en varias fases y de estabilidad (el medicamento puede cambiar con el tiempo).

Para ello, se precisa el **conocimiento** de las **características** tanto **biofarmacéuticas** (biodisponibilidad) como **FQ** del fármaco que influyen en la elección y desarrollo de la forma farmacéutica final del medicamento.

### 2. Aspectos generales a considerar en el desarrollo de un medicamento

Que tenga buenas propiedades farmacológicas (que tenga más ventajas que desventajas):

- **Características farmacocinéticas:** fármacos de eliminación lenta dan lugar a formas farmacéuticas de cesión prolongada. Este es el caso de los analgésicos.
- **Finalidad terapéutica:** para el tratamiento de un proceso patológico agudo interesa un medicamento de liberación rápida. En el caso de una alteración crónica interesará un medicamento de liberación prolongada. Por ejemplo, la nitroglicerina cuando se aplica para el tratamiento del infarto agudo se utiliza como comprimidos sublinguales, mientras que si se aplica de forma preventiva, se utiliza en forma de parches transdérmicos.
- **Aceptación** y comodidad de la forma farmacéutica: la forma farmacéutica debe ser cómoda de administrar y bien tolerada por el paciente (si puede ser, mejor oral y 1 ó 2 veces al día). En la UE el 60% son cápsulas o comprimidos, el 16% líquidos orales, inyectables 15% y el resto 9%.

### 3. Consideraciones biofarmacéuticas: biodisponibilidad

Para conseguir el efecto terapéutico buscado es necesario que el fármaco llegue a su lugar de acción.

La **cantidad** de fármaco y el **tiempo** que tarda en llegar y desaparecer **condicionan** la **respuesta farmacológica** (efecto y duración del efecto). Esta respuesta **depende** de las **propiedades FQ** del fármaco (del fármaco *per sé*) y de la

## formulación.

Los **estudios de biodisponibilidad** permiten conocer la **velocidad y magnitud** del acceso del fármaco en forma inalterada a la circulación sistémica.

Para una misma formulación, cuanto mayor sea el AUC, mayor biodisponibilidad tendrá.

Para dos formulaciones, una A cuya absorción se produce antes y otra B cuya absorción se produce más tarde, la Cmax se alcanzará antes en A que en B.

En los estudios de biodisponibilidad es importante conocer los factores que pueden influir en la evaluación de los parámetros: **Tmax**, **Cmax** y **AUC** -> están relacionados con el **fármaco** y con la **forma farmacéutica**.

- **Factores relacionados con el fármaco** que influyen con los 3 parámetros comentados anteriormente: tamaño de partícula, polimorfismo, coeficiente de reparto (afinidad por la parte inmóvil), pKa, solubilidad y la velocidad de disolución.
- Factores relacionados con la **forma farmacéutica**: formulación, tecnológicos (operaciones básicas como la pulverización, tamización, mezclado..)
- Factores **fisiológicos y patologías** que afectan directa o indirectamente al proceso de eliminación de los fármacos. No es lo mismo la administración en niños o adultos. Algunos ejemplos de patologías son: enfermedades del TGI, cardiovasculares, hepáticas, renales (una insuficiencia renal modifica la eliminación del fármaco) y pulmonares.
- Factores **biológicos**: edad, sexo, peso corporal, temperatura, tiempo de la administración, vaciado gástrico, motilidad, intestinal, embarazo, polimorfismo genético, flujo sanguíneo...

## 4. Características fisiológicas de la vía de administración

- Cada vía tiene características fisiológicas propias y por ello distintos acondicionamientos. Si queremos administrar un medicamento de forma inmediata, la vía de elección será la **intravenosa** (bolus). Mediante un bolus, se accede directamente al lugar de acción en un 100% de fármaco inalterado. Por ello, esta vía se utiliza como referencia para determinar la biodisponibilidad en magnitud de los fármacos administrados por otras vías.
- Cuando el fármaco se administra por vía subcutánea o **intramuscular**, para absorberse tiene que atravesar el endotelio de los capilares o vasos linfáticos.
- Si el fármaco se administra por vía **oral**, sublingual y bucal, nasal, ocular,

transpulmonar y rectal, el lugar de absorción es un estrato unicelular llamado epitelio.

- Cuando la administración del fármaco es por vía **percutánea**, el fármaco debe atravesar la piel (epidermis), un estrato pluricelular formado por una serie de barreras heterogéneas.

**Características fisiológicas** de la vía de administración:

- **IV**: C<sub>max</sub> se alcanza de forma instantánea. Es una vía de urgencia. No es la mejor vía porque: es incómoda, posible aparición de efectos secundarios (en el caso de las personas alérgicas a ciertos medicamentos y no lo saben, la duración del efecto es menor porque se elimina antes), necesita repetición de la dosis (no ocurre en formulaciones en las que con una sola dosis es suficiente para alcanzar el efecto terapéutico).
- **IM**: las formulaciones suelen ser oleosas (viscosas). Retrasa la absorción y prolonga el efecto terapéutico. Cuanto más densas sean estas formulaciones, más dolorosas serán.
- **Oral**: es la vía más preferible por comodidad (aunque presenta un efecto más lento). Tiene menor biodisponibilidad que la IV y hay que tener en cuenta que el principio activo puede degradarse a pH ácido en el estómago. También puede tener problemas de solubilidad.

## 5. Factores limitantes de la absorción

**Mecanismos de absorción** de los fármacos:

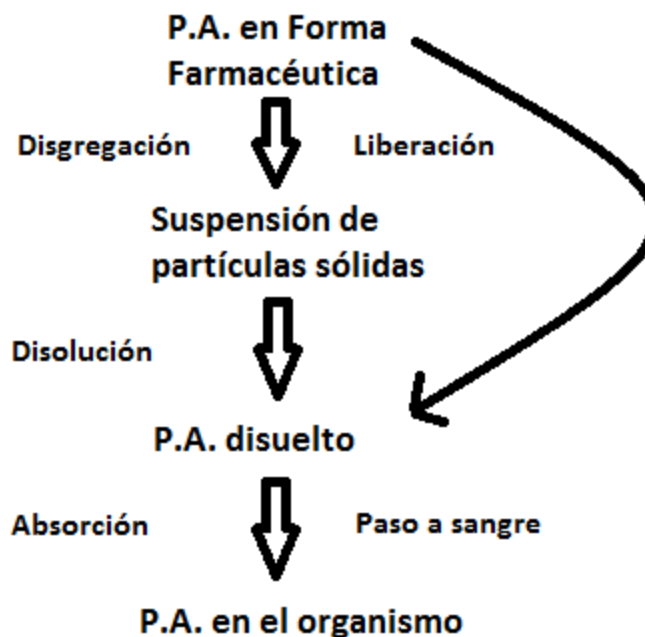
- **Difusión pasiva**: la mayoría de los fármacos se absorben mediante este mecanismo. En función de la concentración tenemos una mayor o menor velocidad de difusión. Estos fármacos siguen la ley de Fick.
- **Transporte mediado**: la ecuación que rige este tipo de transporte es la de Michaelis-Menten, relaciona la velocidad de absorción en función de la velocidad máxima de absorción, de la concentración de fármaco y del Km (que indica la concentración máxima a un tiempo intermedio). A mayor V<sub>m</sub> (mayor velocidad máxima de absorción) habrá mayor velocidad de absorción (característica de cada fármaco).

La **absorción de un fármaco es consecuencia de** los siguientes procesos: **disgregación** de la forma farmacéutica (para que el fármaco se libere tiene que salir de su forma farmacéutica) y liberación del fármaco: **Disolución** del fármaco en el medio fisiológico (sólo el fármaco disuelto puede ser absorbido) y Absorción a través de la membrana (**difusión**) y paso a circulación sistémica. Estas tres etapas anteriores:

disgregación, disolución y difusión (3D's) se engloban dentro de la etapa de liberación.

**Factor limitante** de la absorción (FL): es aquel proceso que se desarrolla más lentamente. No todos los fármacos tienen el mismo FL. Así:

- Para fármacos poco solubles (insolubles): el FL será la disolución del fármaco.
- En las formas de cesión sostenida: el FL es la disgregación y/o disolución.
- Para fármacos muy lipídicos (vitaminas liposolubles): el FL es la absorción.
- Para fármacos muy hidrosolubles (vitamina B12): el FL es la absorción porque es necesario un cierto carácter lipídico para que el fármaco difunde a través de la membrana (se necesita un equilibrio lipídico)

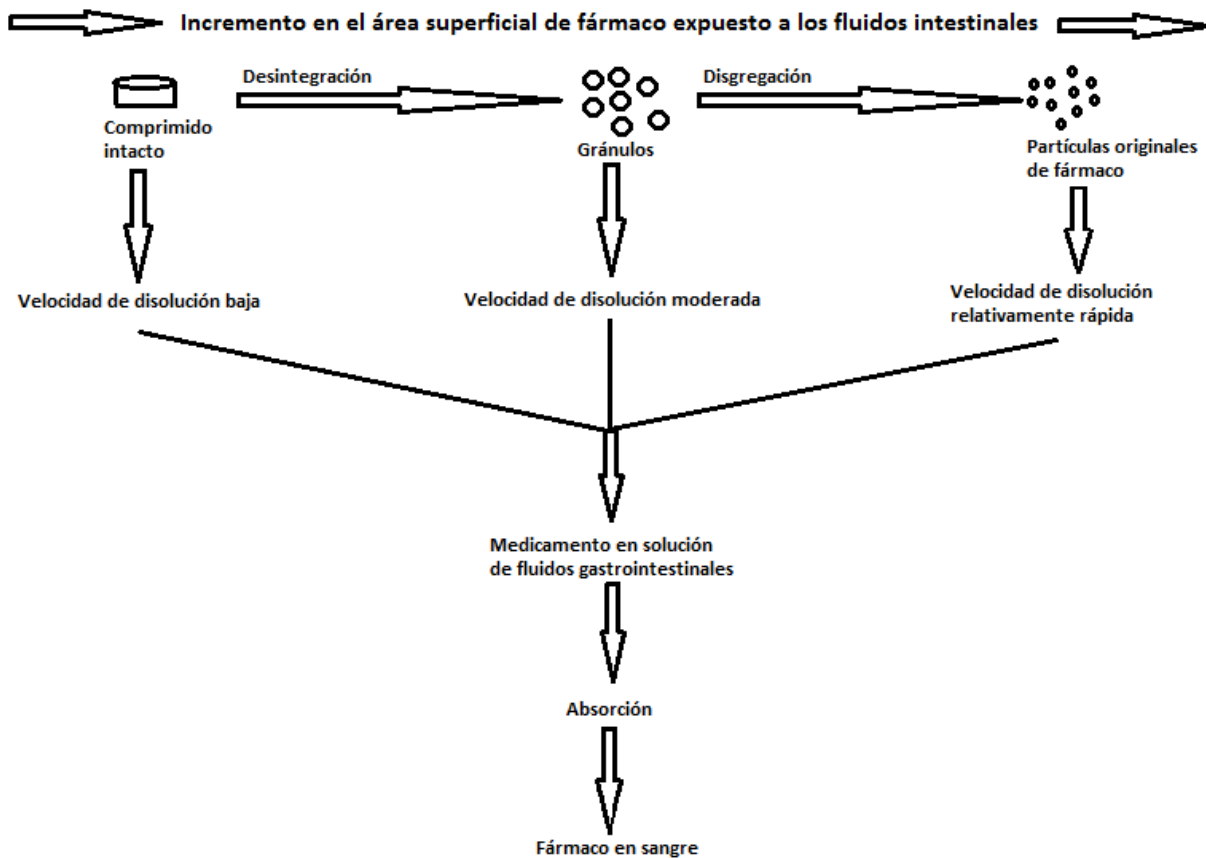


En primer lugar se tiene que disgregar la forma farmacéutica (por ejemplo el comprimido), obtendremos una suspensión de partículas solubles. A continuación tendremos el principio activo disuelto y finalmente el principio activo en el organismo. El parámetro que rige el paso desde la suspensión al principio activo disuelto es la disolución. El parámetro que rige el paso de principio activo disuelto a principio activo en el organismo es la absorción.

La **velocidad de disolución** es el factor que mejor se correlaciona (Ec. Noyes-Whitney):  $dc/dt = K \cdot A \cdot (C_s - C)$  ( $dc/dt$ : velocidad de disolución; K constante de velocidad; A: superficie del sólido;  $C_s$  concentración a saturación en el líquido que rodea al sólido; C concentración en el disolvente). A menor tamaño de partícula, mayor superficie de contacto [La **superficie específica** es el número de puntos de contacto

del sólido con el aire: a mayor tamaño, menor superficie específica. La **superficie general** es el área total: cuando la partícula es más pequeña, el área total será baja]

Factores de desintegración y disolución a partir de un comprimido. La desintegración lleva a gránulos; la disgregación lleva al medicamento libre. Un comprimido intacto que presente baja velocidad de disolución: llegará al TGI pero no se absorberá. Si el comprimido se ha **desintegrado** y se ha **disgregado**, la **velocidad de disolución** es mucho más **rápida**: llegará al TGI, se absorberá y pasará a sangre.



## 6. Factores relacionados con el fármaco que influyen en la solubilidad

- **Tamaño de partícula:** influye inversamente en la superficie específica, y según la Ec. Noyes-whitney, la solubilidad aumenta a medida que disminuye el tamaño.
- El **punto de fusión**, el **pKa** (condiciona forma ionizada o no ionizada) y **coeficiente de reparto** (grado de lipofilia).
- **Coeficiente de solubilidad** influenciado por: ionización de la partícula (no todas las partículas se ionizan de la misma forma), sustancia en forma de sal (las sales son, generalmente, más solubles: la estrategia es formular el fármaco como sal,

generalmente sódica), forma anhidra mayor solubilidad que la hidratada.

→ **Cristalinidad**: cuando un sólido pulverulento cristaliza se obtienen distintos polimorfos que son estructuras cristalinas definidas. Las formas amorfas son menos estables aunque solubilizan mejor. También suele ser distinta la solubilidad entre diferentes polimorfos.

## 7. Factores relacionados con la formulación que influyen en la solubilidad

Los **excipientes influyen** tanto en la **solubilidad** como en la **velocidad de disolución, absorción y biodisponibilidad** del principio activo. Importante establecer interacciones entre excipientes y principios activos.

Ej: los excipientes básicos (bicarbonato sódico) aumentan la solubilidad del ácido acetilsalicílico así como su absorción. Sin embargo, en el caso de carbonato cálcico como excipiente, si se mezcla con tetraciclina, forma complejos y disminuye la velocidad de disolución.

En cualquier estudio de preformulación es **imprescindible el estudio entre principio activo y excipiente** (por una parte el principio activo solo y luego con excipientes).

Los agentes **disgregantes**, al disminuir el tiempo de disgregación, pueden aumentar la velocidad de disolución, absorción y biodisponibilidad de un fármaco con problemas de solubilidad.

Los **lubrificantes** pueden tener un efecto inverso: suelen ser lipídicos y pueden disminuir la velocidad de disolución, retrasar la absorción (implica retraso en la absorción y por tanto perder en biodisponibilidad) y en algunos casos reducir la biodisponibilidad (se utilizan para mejorar el proceso tecnológico en sólidos pulverulentos donde la capacidad de flujo debe ser lo más alta posible).

Los **polímeros de recubrimiento NO hidrosolubles**, suelen disminuir la absorción, aumentar el Tmax y disminuir el valor de AUC. Si son polímeros **hidrosolubles** se puede conseguir aumentar la absorción, disminuir el Tmax y aumentar el AUC. Se utilizan en la fabricación de comprimidos gastroresistentes.

Formulación	Ejemplo	Ka	Tmax	AUC
Disgregante	Celulosa y almidón	↑	↓	↑-
Lubrificantes	Talco y estearato	↓	↑	↓-

Viscosizantes	Derivados celulósicos	↓	↑	↓
Agentes de recubrimiento hidrosolubles	Hidroxipropilmetil celulosas	↓	↓	↓
Cubiertos entéricos	Acetofalato de celulosa	↓	↑	↓
Cubiertas de cesión sostenida	metilcelulosa, etilcelulosas, derivados acrílicos	↓	↓	↑

↑ aumenta / ↓ disminuye / - sin efecto

## 8. Ensayos de la velocidad de disolución “in vitro”

Estos ensayos sirven para **conocer la velocidad** con la que un fármaco se disuelve en un medio líquido, generalmente acuoso, y la **cantidad total que se disuelve**. (el ensayo se realiza en situaciones en las que el fármaco se disuelva rápido pero no en gran cantidad).

**Efecto burst:** el fármaco se libera de forma **rápida y totalmente** en un corto periodo de tiempo. Este es el caso de los medicamentos granulados: 100% del fármaco se libera en 10 mins (microcápsulas recubiertas con polímero acrílico)

**Condiciones** del ensayo:

- Tipo de recipiente: vidrio, redondo de 1000 mL
- Medios de disolución: acuoso (fisiológico), con amortiguadores (pH 1- 7.4) 900 mL. Disolución en estómago o intestino. [Se suelen emplear 8 vasos a la vez para establecer la velocidad de disolución]
- Temperatura (37°C). Formulaciones tópicas: 32°C
- Tipo de agitador (simulación movimientos peristálticos): cestillos o paletas
- Velocidad de agitación (25-150 rpm) imita los movimientos peristálticos

Los **aparatos** USP para los **ensayos de disolución** son el **método de cestillo** (se coloca el comprimido) y el **método de la paleta** (el comprimido va directo al medio de disolución). Se ha de describir el método en el PNT.

## 9. Correlación “in vitro-in vivo”

Es muy importante ya que no todo lo que se disuelve invitro se va a disolver invivo. Esta correlación se puede establecer en las formulaciones con fármacos en los que la velocidad de disolución es factor limitante de su absorción.

- En general, a mayor velocidad de disolución, mayor absorción y biodisponibilidad.
- Para los principios activos con absorción oral rápida: cambios en la velocidad de disolución suelen proporcionar cambios en la absorción y biodisponibilidad.
- Para los principios activos con absorción lenta: no existe tanta influencia en la biodisponibilidad.
- Ej: no tiene sentido con sustancias muy lipófilas (vitaminas liposolubles) o con ésteres de eritromicina, ya que no existe correlación.

## TEMA 3: Preformulación de fármacos II

### 1. Preformulación de medicamentos

En general la frecuencia con la que aparecen (salen al mercado) los principios activos y medicamentos son: sólidos mayor que líquidos y a su vez mayor que gases.

### 2. Consideraciones FQ en el desarrollo de un medicamento

#### 2.1. Estado físico

Entre los fármacos de **naturaleza líquida** que se emplean actualmente se encuentran la nitroglicerina (antianginoso) y el nitrato de amilo (vasodilatador).

Los fármacos líquidos entrañan algunos problemas adicionales en su preformulación (se pueden volatilizar).

#### 2.2. Forma y tamaño de partículas

**Forma** de partículas (aciculares [aguja], esféricas, laminares, aspecto rugosa). Determinadas formas no soportan determinados procesos de compresión.

**Tamaño medio** de las partículas. Se correlaciona con la velocidad de disolución y la solubilidad. A menor tamaño (aumenta la superficie específica de contacto con el disolvente), mayor velocidad de disolución y solubilidad

Las **técnicas de análisis granulométrico** habitualmente utilizadas son: la microscopía óptica, tamización analítica, difracción de rayo láser y espectroscopía de correlación fotónica (estas dos últimas son las más específicas)

#### 2.3. Cristalinidad y polimorfismo

El hábito cristalino y la estructura cristalina interna de un fármaco pueden afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química.

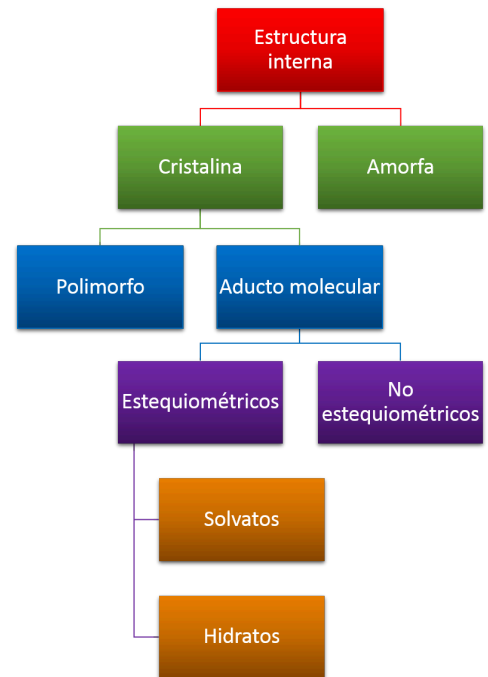
- **Hábito cristalino** es la descripción del aspecto externo de los cristales.
- **Estructura interna** es la disposición de los elementos dentro del sólido. Un fármaco con la misma estructura cristalina interna puede presentar distintos hábitos en función de las condiciones de cristalización.

**Polimorfismo** es un término técnico que se utiliza para significar que un fármaco se puede presentar en diferentes formas. Si un fármaco se presenta en dos formas cristalinas a una temperatura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o

metaestable que suele tender a pasar a la forma estable. Los polimorfos son químicamente idénticos, pero físicamente diferentes. Por estas razones es fundamental saber con qué forma se está trabajando.

Presentan distintos puntos de fusión, densidad, flujo, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad.

La **estructura interna** de un compuesto químico puede ser cristalina o amorfa (las amorfas tienen diferente solubilidad respecto a las cristalinas - la forma amorfa no presenta ordenación de los átomos). En el caso de las formas cristalinas podemos tener otras dos posibilidades: un polimorfo o un aducto molecular en el que siempre hay presencia de algún otro componente (como el agua), estos aductos pueden ser no estequiométricos o estequiométricos (a su vez pueden ser solvatos e hidratos dependiendo del disolvente. El solvato implica que moléculas de disolvente forman parte de la estructura cristalina / el disolvente de cristalización entra a formar parte de la estructura. Los hidratos suelen ser menos solubles que las formas anhidras, una cosa es la solubilidad del fármaco puro en agua y otra que contenga en su estructura cristalina moléculas de agua: éstas moléculas son las llamadas hidratos).



El polimorfismo es muy importante a la hora de preformular porque puede tener **influencia en la reproducibilidad** del proceso de fabricación. si el polimorfo afecta al proceso de fabricación, **siempre se trabajará con el mismo polimorfo**.

**Fases para investigar el polimorfismo:** se recristaliza a partir de un disolvente (cloroformo, acetona, acetonitrilo, etc) y se forman diferentes formas polimorfas. Se identifican estos cristales mediante microscopía, métodos térmicos, difracción de rayos X, IR (picos característicos de cada forma polimórfica), etc.

- Además de estas dos técnicas (**IR y rayos X**) existen los métodos térmicos que miden el punto de fusión (diferente para cada polimorfo).
- La calorimetría diferencial de barrido (**DSC**): nos permite saber si el proceso es endo o exotérmico y también identificar el grado de pureza del fármaco.
- **Termogravimetría**: especialmente importante en solvatos e hidratos (cuando

calentamos un hidrato o solvato por encima del punto de evaporación, al final tendremos un peso inferior que al principio y por diferencia de peso podremos conocer si se ha metido disolvente o no: permite diferenciar si es solvato o hidrato).

→ También se pueden observar por **microscopía óptica y electrónica de barrido** (forma y aspecto de las partículas)

## 2.4. Punto de fusión

Existen diferentes formas de determinar el punto de fusión:

- Método del **capilar**: no calcula la  $T^a$  exacta sino un intervalo.
- **Microscopía de platina caliente**: calcula el punto de inicio de fusión, temperatura de fusión de la mitad de la muestra y la fusión total.
- Calorimetría diferencial de barrido (**DSC**): proporciona un punto exacto de fusión, el calor de fusión y la presencia de impurezas.

## 2.5. Solubilidad

Los estudios de solubilidad no predicen la acción biológica pero dan información para posteriores estudios “in vivo”. Se pone un exceso de soluto (se satura) en contacto con el disolvente a una temperatura constante. Se espera a que alcance el equilibrio. Se filtra el líquido y se determina la cantidad de fármaco que ha pasado a disolución. La solubilidad se determina a temperatura ambiente en agua o a 37°C y pH 7.4 (fisiológico).

Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen: determinación del pKa, la influencia de la temperatura, el perfil de solubilidad en función del pH, coeficiente de reparto.

- **Determinación del pKa**: se obtiene al representar el pH frente al log (A/AH) según la ecuación de Henderson-Hasselbach:  $pH = pKa + \log (A/AH)$ . En los fármacos de carácter ácido o básico débil, la determinación del pKa tiene gran importancia. La relación del pKa del fármaco y el pH del medio condiciona el grado de ionización. Solo las formas no ionizadas se absorben a través de la membrana.
- **Influencia de la temperatura** en la solubilidad: a mayor temperatura, mayor solubilidad. Esto ocurre siempre que se trate de un proceso endotérmico, es decir, que absorba calor (requiere energía). Hay algunos principios activos que al aumentar la temperatura, disminuye la solubilidad, esto ocurre en los procesos que son exotérmicos (liberan calor/energía). El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil para el diseño de una forma farmacéutica y fijar las condiciones de almacenamiento.
- **Perfil de disolución del pH**: el pH condiciona la relación entre la forma ionizada

y no ionizada y por tanto condiciona la solubilidad fundamentalmente si el fármaco es ácido y base débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la expresión: solubilidad total:  $S = S_{AH} + C_A$

→ **Coeficiente de reparto:** es la medida del grado de lipofilia de un fármaco. Se determina la solubilidad del fármaco en fase acuosa y en fase oleosa (octanol) manteniendo contacto directo de las dos fases, a temperatura constante y en agitación para favorecer la saturación. Una vez alcanzado el equilibrio se determina, tras separación de las fases la cantidad de fármaco disuelto en cada una de ellas. La capacidad para atravesar la membrana biológica está relacionada con el CR. Si el CR es alto, es decir, favorable a la fase lipídica, cabe esperar un efecto terapéutico sostenido, porque el fármaco se disuelve en la fase oleosa.

### Mecanismos de solubilización del fármaco:

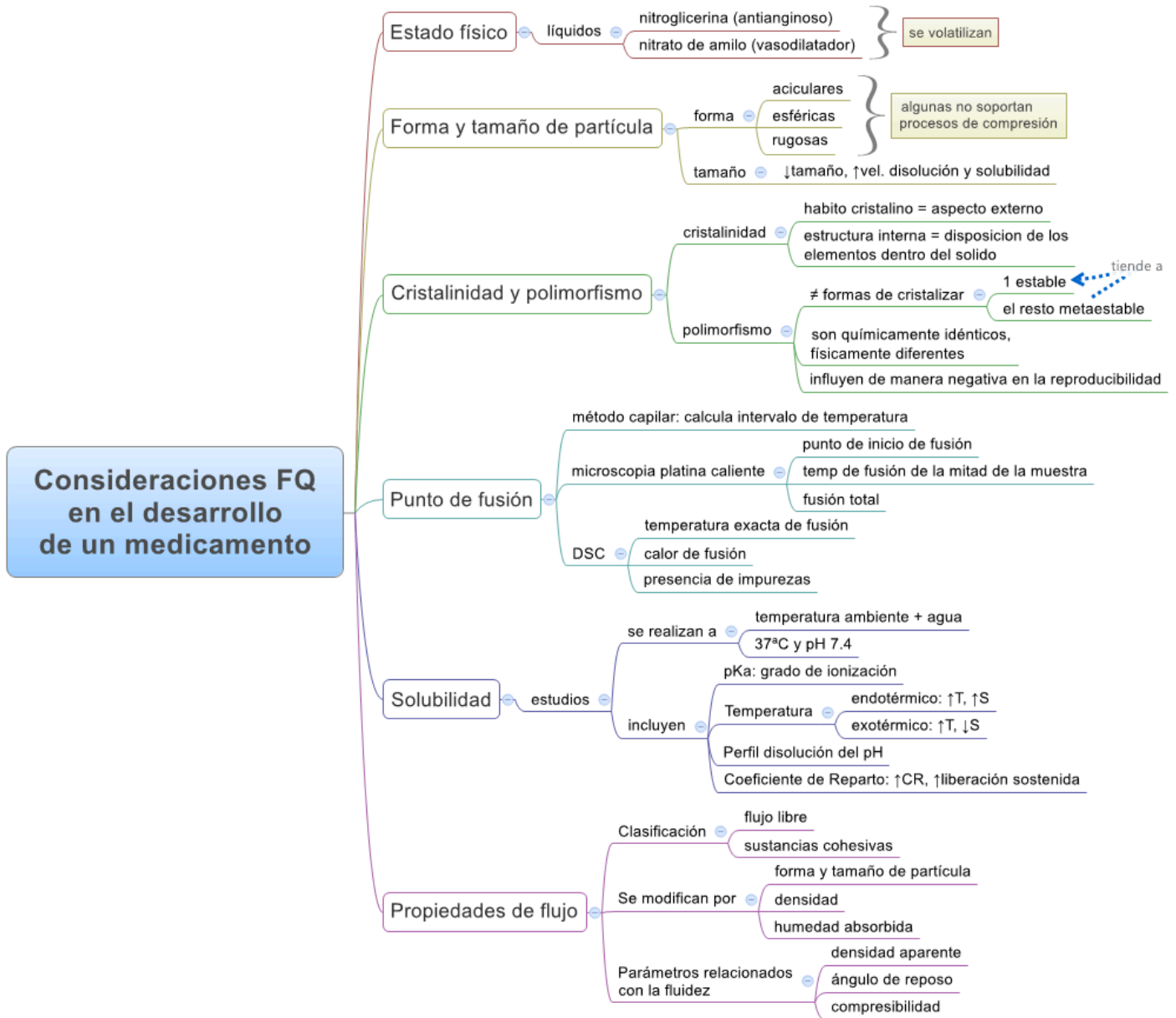
- **Modificando el fármaco:** cambios en la estructura química (control del pH) o bien en la estructura física.
- **Polimorfos** (formas **metaestables** y más solubles)
- Modificar el **tamaño de partícula**: pulverizar disminuye el tamaño
- Preparación de una serie de **dispersiones sólidas** (son estructuras que generalmente se disuelven mejor que los principio activo sólidos), ácidos orgánicos, **polietilenglicol**, PVP (aumenta la velocidad de disolución).
- **Formación de complejos:** un complejo es una entidad que se forma cuando dos moléculas, como por ejemplo, un fármaco y un agente solubilizante (ligando) se unen entre sí.  $nD_s + mL_s = (D_nDL_s)_s$ 
  - $D_s$  es la concentración de fármaco libre en disolución
  - $L_s$  es la concentración de ligando libre en disolución
  - $D_n:L_m$  es la concentración de complejo en disolución
  - Entre los compuestos formadores de complejos están las **ciclodextrinas**. Se llaman complejos de inclusión porque el principio activo está incluido dentro de las ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por un anillo de moléculas de D + glucopiranososa formando una estructura troncocónica con una cavidad interior apolar. La superficie de la ciclodextrina es hidrófila (polar). Las ciclodextrinas aumentan la velocidad de disolución de fármacos poco solubles (aumentan su solubilidad). Dentro de las ciclodextrinas hay 3 posibles: alfa, beta y gamma (tienen diferente tamaño y diferente solubilidad. La que más se utiliza es la beta, sobre todo en fármacos antiinflamatorios)

- Modificación del **disolvente** (en función del disolvente se pueden preparar diferentes polimorfos). Control del pH. Utilización de cosolventes (que pueden ser hidrófilos como el propilenglicol, el sorbitol a 70%, o lipófilos como los derivados glicéridos). Además se pueden añadir aceites tensioactivos (forman micelas que mejoran la solubilidad). La adición de sustancias hidrótopas (suelen ser ambifílicas) mejoran la solubilidad en agua.

## 2.6. Propiedades de flujo

Sustancias pulverulentas:

- **Clasificación** según propiedades de flujo: sustancias de flujo libre y sustancias cohesivas.
- **Propiedades de flujo** afectadas por cambios de tamaño de partícula, densidad, forma, humedad absorbida (fundamental para evitar que se formen aglomerados).
- Parámetros relacionados con la **fluidez**: densidad aparente, ángulo de reposo, compresibilidad.



### 3. Estudios de estabilidad

Objetivos:

- Establecer las **causas de alteraciones** o factores de inestabilidad del fármaco (luz, temperatura, humedad, oxígeno, pH del medio).
- Determinación de las **vías de degradación y la cinética** a las que cursan (orden cero, uno, etc - conocer este orden nos da una idea de cómo va a ser la estabilidad de ese fármaco - es un condicionante para poder definir la caducidad del medicamento)

- Identificar la naturaleza de los posibles **productos de degradación**
- Asegurar la **eficacia** terapéutica e **inocuidad** del fármaco
- Obtener información para el **diseño de posteriores estudios**

Estos estudios nos **permiten** fijar la fecha de caducidad, determinar las condiciones de almacenamientos (envasar en recipiente topacio si le afecta la luz, etc), precauciones en la manipulación del fármaco (posibilidad de paso entre forma cristalina y amorfa), el tipo de recipiente, el proceso tecnológico (determinadas sustancias con determinados procesos como la compresión, pueden alterarse. En el proceso de compresión se produce un sobrecalentamiento en la muestra y también en el proceso de pulverización), conocer cambios organolépticos.

Hay dos formas de realizar estos **estudios**: a temperatura normal y estudios acelerados de estabilidad, que fuerzan las condiciones, de tal manera que puedan ser extrapoladas a las condiciones normales (tener en cuenta que esta extrapolación no siempre será posible)

La **degradación de un fármaco** puede tener lugar fundamentalmente por tres procesos: por hidrólisis, por oxidación o por fotólisis (por influencia del agua, del oxígeno o por la luz, respectivamente).

- La **hidrólisis** es una reacción de segundo orden porque la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de fármaco. Sin embargo, en soluciones acuosas, donde el agua se suele presentar en exceso, la concentración de agua es constante y las reacciones se ajustan a una cinética de primer orden.
- **Oxidación**: es un proceso importante en la evaluación preliminar de la estabilidad. Compuestos como los fenoles, aminas aromáticas, aldehídos, éteres y compuestos alifáticos insaturados reaccionan fácilmente con el oxígeno. Este proceso se denomina autooxidación. Ej: adrenalina, vitamina A y vitamina C. Esto se evita con antioxidantes, gases inertes, envases herméticos y agentes quelantes. Una oxidación significativa se puede poner de manifiesto como una pérdida de actividad, un cambio en los caracteres organolépticos o de ambos. La oxidación, y a veces la hidrólisis, pueden ser catalizados por la luz.
- **Fotólisis**: indica la alteración/degradación mediante la presencia de la luz. Hay sustancias especialmente sensibles como la riboflavina y algunos esteroides. Esto se evita con envases ámbar. Sólo las radiaciones UV (longitud de onda 290-320 nm) pueden causar fotodegradación. La fotodegradación de fármaco sigue, en general, una cinética más compleja que la de las reacciones térmicas. El efecto de la luz se puede manifestar, además de como una degradación del fármaco, como un cambio en el color, una precipitación del producto o una

modificación en el pH.

Para saber **cuánto se degrada** una cantidad de fármaco se utiliza el t50 y el t90. La velocidad de degradación se expresa en términos de tiempo: t50 (tiempo en el que la cantidad de fármaco se reduce a la mitad) y t90 (tiempo necesario para que un 10% se degrade, es decir, para que el 90% de producto esté inalterado).

La **estabilidad** del principio activo **EN DISOLUCIÓN** se obtiene mediante disolventes de distinta naturaleza. La finalidad es conocer la estabilidad del fármaco en medios que se utilizan en preformulación para aumentar su solubilidad: PEG, propilenglicol, etanol. Las reacciones en disolución son más rápidas que en estado sólido

Estabilidad en cuanto a **pH**: las reacciones en soluciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Se mide la velocidad de degradación a diferentes pH, manteniendo constante la temperatura, fuerza iónica y concentración de disolvente. En el estudio de la influencia del pH en la estabilidad química de un fármaco son especialmente útiles los diagramas pH-degradación, que representan la relación entre el valor del pH y la constante de velocidad de reacción del principio activo. El punto mínimo de esta curva es el pH de máxima estabilidad (gráfica con forma de v)

**Termolabilidad**: los fármacos que son susceptibles de degradarse mediante temperatura se denominan termolábiles. El fármaco en solución se almacena a distintas temperaturas para calcular las energías de activación ( $E_a$ ) de la reacción de degradación. La ecuación de Arrhenius nos da la velocidad de reacción frente a la temperatura (conforme aumenta la temperatura, la velocidad de reacción aumenta - aunque esto depende del tipo de producto que sometemos a la prueba). Representando el ln de k frente al inverso de la temperatura, si la relación es lineal se puede asumir que el mecanismo de degradación del fármaco es constante a lo largo del intervalo de tiempo estudiado.

La **estabilidad** de fármaco **EN ESTADO SÓLIDO** son estudios mucho más complejos que en disolución. El objetivo es establecer las condiciones de almacenamiento. Influyen en las propiedades FQ del fármaco: solubilidad, pKa, punto de fusión, forma cristalina, pureza, contenido de agua, etc. Para determinar el perfil de estabilidad en estado sólido se toman muestras a distintas temperaturas, humedad, intensidad de luz, exposición al oxígeno. Se deben realizar los estudios de estabilidad al estado sólidos cuando se detecte labilidad del fármaco en solución frente a algún factor estudiado, se pretende registrar el fármaco.

Métodos analíticos generales para el estudio de la termolabilidad: cromatografía,

HPLC, fluorescencia espectroscopia, rayos IR y X (determinamos los polimorfos), análisis térmico (DSC, termogravimetría)

#### 4. Estudios de compatibilidad

Dentro de los estudios de compatibilidad entre principio activo y excipiente es fundamental el conocimiento al completo de ambos. El objetivo de estos estudios es **detectar en un tiempo corto, posibles interacciones** físicas o químicas entre fármacos, excipientes y otros elementos que intervengan en la elaboración de la forma farmacéutica.

Son necesarios para la selección de los excipientes que intervendrán en la forma farmacéutica final. Ejemplo: si en la estructura del fármaco se incluye una función de amina primaria, es aconsejable no usar monosacáridos o disacáridos para evitar las reacciones amino - aldehído (reacción de maillard) que dan coloración.

Dentro de la compatibilidad **en soluciones**: se pueden preparar granulados independientes que contengan el principio activo y el excipiente separadamente. Otra estrategia al problema de incompatibilidad entre principio activo y excipiente es la preparación de comprimidos nucleados en los que un componente se formula en el núcleo y el otro en la cubierta externa.

Durante los estudios de compatibilidad en **condiciones forzadas de humedad y temperatura**, también debe tenerse en cuenta el pH de máxima estabilidad y los procesos tecnológicos que pueden afectar (cambiar la forma polimórfica etc): algunos de estos procesos son la granulación, pulverización, desecación, granulación y compresión.

Los **métodos analíticos** empleados son las técnicas cromatográficas, la espectroscopia reflectante difusa, la calorimetría diferencial de barrido (DSC), análisis térmico gravimétrico (ATG), espectroscopía de infrarrojos o la modalidad transformada de Fourier (FT-IR).

## TEMA 4: Estabilidad de medicamentos I

### 1. Aspectos cinéticos: orden de reacción y molecularidad

Entre los distintos criterios para valorar la calidad de un fármaco, se encuentra la estabilidad. La inestabilidad de un medicamento conlleva numerosas repercusiones:

Estabilidad	Aspectos de interés	Problemas que plantea
Química	Disolución Fase sólida	Disminución de dosis y consecuentemente la <b>pérdida de eficacia</b> terapéutica. Además, cabe la posibilidad de que se formen productos de degradación que pueden ser <b>tóxicos</b> .
Física	Fase sólida	Se produce un cambio en las <b>características organolépticas</b> (afecta al medicamento servido / no se puede dispensar) y <b>mecánicas</b> (hacen referencias a las consecuencias para aplicar las técnicas para comprimir, pulverizar, etc)
Biofarmacéutica	Forma de dosificación	<b>Modificación</b> de la <b>biodisponibilidad</b> del fármaco

#### Orden de reacción

Existe una ecuación que relaciona la concentración de dos reactivos con la velocidad de la reacción.

El **orden total** es la adición de los órdenes de cada reactivo (orden n respecto al primer reactivo y orden m respecto al segundo). El **orden** es el número de moléculas que intervienen. La **molecularidad** mide el número de moléculas, átomos o iones que reaccionan en un proceso elemental.

**Orden 0:** implica que la velocidad es independiente de la concentración de los reactivos. Tenemos un determinado reactivo (A) que se degrada. La mejor manera de calcular la constante de velocidad es mediante representación de la concentración con respecto al tiempo. La pendiente de la recta es el valor de la constante ( $K_0$ ).

$$C = C_0 - K_0 \cdot t$$

**Orden 1:** la velocidad es proporcional a la concentración del reactivo. En este caso representamos el neperiano de la concentración con respecto al tiempo: la pendiente sería la constante ( $K_1$ ).

**Orden 2:** son mucho más complejas e infrecuentes en medicamentos. La velocidad es dependiente de la concentración de dos especies (reactivos). Hay que tener en cuenta que una reacción de degradación puede parecer que se comporta como una cinética de orden 0: esto se denomina orden de reacción aparente, es decir, una reacción puede comportarse con una cinética de orden inferior, aunque sea de orden superior. Ejemplo: en reacciones de hidrólisis en disoluciones acuosas diluidas.

**Semivida de degradación:** tiempo requerido para disminuir la concentración del reactivo a la mitad del valor original ( $C = C_0/2$ ).

**Período de validez de un fármaco ( $t_{90}$ ):** es el tiempo necesario para que se degrade un 10% del principio activo. Es útil para determinar la caducidad. Podríamos decir que un fármaco caduca cuando se ha degradado más del 10% de su cantidad.

**Determinación del orden de reacción:** el método más directo se basa en medir la cantidad de fármaco degradado a distintos tiempos y luego ajustar los datos en ecuaciones derivadas para cada orden. El mejor ajuste dará el orden de reacción. Pero esto a veces da lugar a error, cuando se trata de órdenes fraccionarios. Cuando esto ocurre, hay un término para calcular el orden de reacción que se basa en el cálculo de la semivida de degradación, que se determina para distintas concentraciones iniciales de fármaco y el orden se calcula de la pendiente ( $\log t_{1/2}$  respecto de  $C_0$  y la pendiente es  $1-n$ )

## 2. Factores que afectan a la estabilidad de fármacos en disolución

### 2.1. Temperatura

La **energía de activación** es la energía necesaria para que un mol de sustancia, a una temperatura determinada, alcance el estado de transición. La ecuación que mide el efecto de la temperatura en la constante de velocidad es la de Arrhenius:  $\ln K = \ln A - E_a/R \cdot T$  (A es el factor de frecuencia y es una constante; K es la constante de velocidad,

Ea es la energía de activación). Al representar  $\ln K$  con respecto a la inversa del tiempo podremos calcular la Ea despejando de la pendiente, siendo: pendiente =  $-E_a/R$ .

La principal utilidad es predecir la estabilidad a temperatura normal a partir de datos a otras temperaturas. En general las constantes de velocidad aumentan con la temperatura.

## 2.2. pH

- **Hidrólisis no catalizada** (no básico, no ácido):  $A + H_2O \rightarrow$  producto de degradación ( $K_0$ )
- **Hidrólisis con catálisis ácida**:  $A + H_3O^+ \rightarrow$  producto de degradación ( $K_{H^+}$ ) (de tal manera que a menor pH, la velocidad de degradación aumenta)
- **Hidrólisis con catálisis básica**:  $A + OH^- \rightarrow$  producto de degradación ( $K_{OH^-}$ ) (A mayor pH, mayor velocidad de degradación).

El objetivo de conocer la inestabilidad en presencia de un medio ácido o básico es el conocimiento del pH de mayor estabilidad para el principio activo (recordar pH de máxima estabilidad: es aquel que es óptimo para poder formular el medicamento en condiciones más estables, este pH venía dado en función de la velocidad de degradación y en función del pH, e interesaba moverse en la base de la gráfica, que tenía forma de "V")

## 2.3. Fuerza iónica y presencia de sales

La **fuerza iónica** se calcula como la semisuma del producto de la concentración de los distintos iones multiplicados por la segunda potencia de sus cargas (z).

$$\mu = \frac{1}{2} \cdot \sum C_i \cdot Z_i^2$$

( $C_i$  es la concentración molar del ión;  $Z_i$  es la carga del ión)

Mu puede modificarse por la adición al medio de un electrolito (Ej: NaCl). También puede modificar la velocidad de degradación de un fármaco.

## 2.4. Composición del medio

**Efecto de la constante dieléctrica del disolvente (épsilon) en la estabilidad.**

$$\log K = \log K_{\varepsilon = \infty} - \frac{K \cdot Z_a \cdot Z_b}{\varepsilon}$$

$Z_A$  es la carga del ión,  $Z_B$  es la carga del fármaco.  $K_{\epsilon=\infty}$  es la constante de velocidad en disolvente de epsilon infinita.

Cuando representamos  $\log K$  frente al inverso de la constante dieléctrica, tendremos dos posibilidades: una recta con pendiente positiva o negativa (depende de cómo sean las cargas de  $Z_A$  y  $Z_B$ ):

- Si los iones tienen **igual carga**: la pendiente es negativa. La formulación en disolvente de epsilon baja, **disminuirá la velocidad de degradación**
- Si los iones son de **signo opuesto**, la pendiente es positiva. Si la constante dieléctrica es baja, **no existirá estabilización**.

### 3. Mecanismos de degradación de fármacos

Tipos de sustancias que sufren **hidrólisis**: amidas, ésteres.

La **fotoólisis** es la captación de luz que conlleva activación de la molécula y puede pasar dos cosas: que emita energía (fluorescencia) o que se descomponga.

**Oxidación**:  $A + \text{oxígeno} = \text{producto de degradación}$  (autooxidación, como la vitamina A). Otras sustancias que se autooxidan con facilidad son las grasas (conlleva formación de radicales libres. La ventaja de que se enrancie una grasa es que es fácilmente detectable: los caracteres organolépticos se detectan rápidamente).

La **polimerización**: es la unión de dos o más moléculas de un fármaco para dar un complejo. La única solución es la alteración de la estructura molecular.

### 4. Estabilidad de fármacos en fase sólida

La **humedad** (teoría de la capa húmeda). La humedad interviene en la degradación adsorbiéndose sobre un sólido, de tal manera que se genera una capa líquida saturada de fármaco (esto es lo que explica la teoría de la capa húmeda, no indica que el agua se adsorba sino que se adsorbe). La descomposición del fármaco sólo ocurre en esta capa

**pH**: en sentido estricto está definido para sistemas líquidos, por lo que debe de existir agua en el sistema (humedad).

### 5. Estabilidad física y biofarmacéutica

La estabilidad biofarmacéutica completa el concepto de caducidad química

añadiendo la alteración en la liberación del producto.

La **velocidad de disolución** del producto en formas orales sólidas debe ser constante a lo largo del periodo de validez de dicho fármaco. Esto significa que un fármaco biodisponible no debe tener variaciones en cuanto a la velocidad de disolución durante todo el periodo de utilización.

La **estabilidad biofarmacéutica** es especialmente importante en formas de cesión controlada (o en fármacos cuya ventana terapéutica sea estrecha [en un rango pequeño de dosis], ya que puede conllevar una reducción de dosis o una toxicidad por sobredosis) porque su acción se retarda o prolonga en el tiempo. Hay más probabilidad de que la velocidad de disolución sea constante.

## 6. Planificación de estudios de estabilidad

Se basan en la obtención de información básica de la **estabilidad física y química** del principio activo y su **compatibilidad** con los excipientes.

Los **objetivos** son: detectar alteraciones en distintas formulaciones de un mismo producto. Predecir el periodo de validez y conocer rápidamente la calidad del producto.

Se estudia:

- La estabilidad en disolución y en fase sólida.
- Factores que alteran: la luz, temperatura, humedad, oxígeno, etc
- Compatibilidad con excipientes.

Ejemplo de **interacciones entre principio activo - excipientes**: el ácido acetilsalicílico en presencia de PEG aumenta la velocidad de degradación. En presencia de algunos lubricantes favorecen la velocidad de hidrólisis del fármaco en fase sólida. De tal manera que a menor tamaño de partícula, el principio activo tiende a sufrir mayor número de interacciones y por tanto mayor es la probabilidad de sufrir alteraciones.

Las dos estrategias fundamentales en el caso de tener que formular dos principios activos con interacciones son: **granulados independientes** que contengan el principio activo y el excipiente separadamente. O bien formular los **comprimidos con núcleo** en los que un componente se formula en el núcleo y el otro en la cubierta externa (estos excipientes se llaman nucleados).

Los **métodos analíticos** empleados están basados en análisis térmico como el análisis térmico gravimétrico, la espectroscopia de infrarrojo o en la modalidad transformada de Fourier (ya vistos).

**Estabilidad de formas de dosificación:** debe estudiarse la estabilidad física, química y biofarmacéutica para determinar la caducidad. Los estudios a largo plazo requieren mucho más tiempo y se realizan en condiciones ambientales especificadas de temperatura y humedad. Los estudios acelerados duran menos ya que se realizan en condiciones extremas de temperatura y humedad (se extrapolan los datos) (no siempre podemos escoger el estudio acelerado)

**Estabilidad frente a operaciones básicas:** la pulverización es una técnica que puede aumentar la temperatura y llevar a degradación; durante la esterilización es bueno evitar el calor en principios activos termolábiles.

## TEMA 5: Estabilidad de medicamentos II

### 1. Estabilidad de medicamentos

**Oxidación:** es la eliminación del oxígeno del medio (con el consiguiente reemplazo por gases inertes). Hay 4 tipos de **ANTIOXIDANTES**:

- **Reductores:** sustancias fácilmente oxidables que se consumen antes que el principio activo. Ácido ascórbico, bisulfito sódico, metabisulfito sódico, tiourea.
- **Bloqueantes:** bloquean la cadena de oxidación sin consumirse. Ésteres del ácido ascórbico, butilhidroxitolueno, tocoferoles.
- **Sinérgicos:** aumentan efectividad de otros antioxidantes (a veces se suelen combinar). Ácido ascórbico, ácido cítrico, ácido fosfórico, ácido tartárico.
- **Quelantes:** forman complejos con iones que catalizan la oxidación, impidiendo su acción. Sales del ácido etilendiaminotetraacético (EDTA).

### 2. Conservantes utilizados en la formulación de medicamentos

#### 2.1. Antimicrobianos y/o antifúngicos

Hay dos tipos de **conservantes**: los antimicrobianos (de amplio espectro) y los **antifúngicos**. Un conservante **antimicrobiano** siempre inhibe el desarrollo y la multiplicación de los microorganismos (es decir, son bacteriostáticos, no confundir con bactericidas. Los bacteriostáticos inhiben el crecimiento (no necesariamente los matan) mientras que los bactericidas matan a los microorganismos.

Resulta imprescindible su uso en: medicamentos estériles envasados en recipientes multidosis (siempre) y medicamentos no estériles y cosméticos (líquidos, semisólidos con una fase acuosa, sólidos con elevado contenido en humedad o destinados a ser reconstituidos en agua).

Sabemos si un determinado **producto está contaminado** mediante cambios visibles:

- Crecimiento visible de **mohos** y/o otros microorganismos en la superficie del producto o en las paredes del envase (material de acondicionamiento)
- Presencia de **turbidez** o **sedimentación** (típico en las suspensiones. En presencia de distintos componentes puede haber precipitación o no) en los preparados líquidos. Hay suspensiones lechosas en las que la turbidez no se debe a contaminación, es el ejemplo de los preparados con cortisonas.
- Cambios de **color** por: variaciones de pH, potencial redox, contaminación (ej: azul verdoso por Pseudomonas).

- Aparición de **burbujas**, espuma u **olores** debidos a la formación de gases en los procesos metabólicos de los microorganismos.
- **Ruptura de emulsiones** (en un baño caliente a 80° las emulsiones se rompen, generalmente, en tres fases) y pérdida de textura en preparados de uso tópico.

Los **factores que influyen en el crecimiento microbiano** son:

- La presencia de **agua**: es imprescindible para el metabolismo microbiano, por tanto las fases acuosas son más susceptibles a la contaminación que las oleosas. En las emulsiones los microorganismos migran de la fase grasa a la acuosa y tienden a crecer en la interfase. En estos casos, los conservadores ideales son agentes tensioactivos que también se acumulan en esa zona.
- **pH**: condiciona la velocidad de crecimiento de determinados microorganismos. El pH de activación de todos los antimicrobianos no es el mismo.
- **Temperatura** de almacenamiento. En general, de 30 a 37 grados proliferan las bacterias y de 20 a 25 los hongos y levaduras.
- La **presión osmótica**: si es elevada puede ocasionar la explosión y rotura de la membrana de los microorganismos. Por tanto, los productos muy concentrados pueden ser autoconservantes. Así, concentraciones de glicerina o sorbitol al 40-50% inhiben la proliferación de microorganismos. La mayoría de los agentes contaminantes son aerobios y el oxígeno presente en el envase suele ser suficiente para el desarrollo de los microorganismos.

### 2.1.1. **Requisitos de un conservante**

- En primer lugar **no** debe ser **tóxico** (hay sustancias que contienen toxicidad a elevadas dosis, por eso hay que utilizar la mínima dosis posible de conservantes), ni irritante ni sensibilizante.
- Debe ser **estable** frente al calor y al almacenamiento prolongado.
- Activo a bajas concentraciones y en un **amplio** intervalo de **pH**
- Muy **soluble** a su concentración eficaz (cuanto más soluble sea, menor cantidad tendremos que poner)
- Inodoro, incoloro, no volátil, insípido y no provocar cambios organolépticos (sabor, olor, textura) del medicamento
- Permanecer estable a lo largo de toda la vida útil del producto (que no pierda la eficacia a pesar de que pase la fecha de caducidad), desde su fabricación hasta su consumo
- Ser fabricado y controlado con el nivel de higiene requerido.
- Estar envasado adecuadamente para mantener su integridad microbiológica
- **No** presentar **incompatibilidades** con otros componentes de la formulación ni con el material de acondicionamiento (plástico, vidrio, etc)

### 2.1.2. Factores de los que depende su actividad

- Un factor importante es la **concentración**: hay una relación exponencial entre la velocidad de destrucción microbiana y la concentración del agente conservante (a mayor concentración de conservante, la velocidad de destrucción aumenta).  
$$C_2^n + t_1 = C_1^n + t_2$$
 n es el coeficiente de concentración.
- El **pH**: la actividad de los conservantes se debe principalmente a la forma no ionizada, ya que es la que atraviesa las membranas. Esta fracción depende del pKa y por lo tanto del pH del medio.
- La **temperatura**: influye directamente en la velocidad de reacción. A mayor temperatura, mayor actividad conservante.
- El efecto del **reparto** en sistemas multifases (emulsiones). La actividad depende de la concentración en la fase acuosa, ya que es aquí donde se produce el crecimiento bacteriano
- Otros: **interacciones** con componentes de la formulación.
  - ◆ Tween 80 + metil o propil paraben: forma complejos y anula la actividad conservante (los parabenes se utilizan mucho como productos antimicrobianos).
  - ◆ EDTA + parabenes: potencia la actividad del conservante (puede formar complejos aumentando la estabilidad de los mismos), sobre todo en Pseudomonas aeruginosa.

### 2.1.3. Mecanismo de acción de los conservantes

- Inhibición de la síntesis de la pared celular.
- Variación de la permeabilidad de la pared celular.
- Alteración de los procesos metabólicos celulares.
- Inhibición de los procesos de reproducción.

### 2.1.4. Principales antimicrobianos utilizados

#### Ácido benzoico

- Nombres: ácido bencenocarboxílico, ácido bencenofórmico, ácido bencenomonocarbónico, ácido dracílico, ácido fenilcarboxílico, ácido fenilfórmico, ácido fenilmetanoico, carboxibenceno, flores de benjuí, hidrato de benzoilo (puede aparecer con todos esos nombres).
- Se utiliza como conservante en alimentación, preparados farmacéuticos y cosméticos.
- Es antimicrobiano bacteriostático (frena el desarrollo de los microorganismos) y presenta una moderada actividad antimicrobiana frente a gérmenes grampositivos y poca actividad frente a gramnegativos, siempre y cuando el pH

sea menor de 5 (a pHs superiores, su actividad es nula como antimicrobiano).

- Es incompatible con álcalis y metales, es soluble en agua.
- Puede esterilizarse por calor húmedo (autoclave) y por filtración.
- Se utiliza en preparaciones orales y de aplicación tópica, siendo la concentración máxima permitida del 0.2% (normalmente se emplean concentraciones entre 0.05-0.1%).
- En cuanto a efectos clínicos, es irritante para los ojos (no emplear en colirios) e irritante en mucosas y piel en tratamientos prolongados.

### Ácido sórbico (E-200)

- Nombres: ácido 2,4-hexadienoico
- Es antimicrobiano y también antifúngico, activo frente a bacterias, levaduras y hongos
- El pH aconsejado es inferior a 6.5.
- Es muy sensible a la oxidación por lo que es aconsejable su estabilización con la adición de antioxidantes fenólicos como el galato de propilo
- Concentraciones usuales: entre 0.05 y 0.2%. Debe almacenarse en recipientes herméticos protegidos de la luz y a temperatura menor de 15°C.
- Efectos clínicos: puede dar alergia e irritación tras la administración cutánea de forma continuada, y en forma de polvo, el ácido sórbico es irritante para los ojos y vías respiratorias.

### Alcohol bencílico

- Llamado también fenilcarbinol
- Este antimicrobiano diferencia bastante bien los organismos grampositivos de los gramnegativos. Es moderadamente activo frente gram+ pero menos activo frente a gram-. Es inactivo frente a esporas.
- La ventaja es que es activo a amplios márgenes de pH.
- Es incompatible con agentes oxidantes y ácidos fuertes.
- Debe ser envasado en recipientes de metal o vidrio. Nunca de plástico (excepto polipropileno y plásticos fluorados).
- Puede esterilizarse por calor (estufa)

### Benzoato sódico

- Actúa como antibacteriano y antifúngico.
- Debe almacenarse en envases herméticos
- La concentración debe ser entre 0.05 y 0.1% pero el pH debe ser inferior a 5

### Clorbutanol

- NO debe emplearse en pH superior a 4

- Es muy lábil frente al calor (destruyéndose totalmente por esterilización en autoclave)
- Los envases deben ser herméticos porque son algo volátiles.

### Cloruro de benzalconio

- Es antimicrobiano
- Se utiliza frente a grampositivos (es inactivo frente a gramnegativos).
- Se combina con edetato sódico aumentando la actividad frente a *Pseudomonas aeruginosa*. En presencia de citratos y fosfatos la eficacia de este antimicrobiano disminuye.
- El pH que permite este antimicrobiano es bastante amplio: entre 4 y 10
- Es muy fácil trabajar con el cloruro de benzalconio porque es soluble en agua y etanol.
- Este antimicrobiano se aplica en productos oftálmicos, nasales y óticos, parenterales de pequeño volumen, líquidos de administración tópica, etc.
- Permite la esterilización por calor.
- El uso por contacto prolongado puede producir irritación.

### Parahidroxibenzoatos (parabenes)

- Los parabenes corresponden a los parahidroxibenzoatos
- El pH debe estar entre 3 y 6
- Los envases deben ser herméticos

#### a) parahidroxibenzoato de butilo (butilparabeno)

- Se utiliza en muchas preparaciones oftálmicas y nasales.

#### b) parahidroxibenzoato de etilo (E-214)

- Su actividad antimicrobiana disminuye al aumentar el pH
- Aplicación igual al butilparabeno.

#### c) parahidroxibenzoato de metilo (E-218)

- También denominado metilparabeno y Nipagin M.
- Se utilizan mucho en cosmética y es particularmente efectivo contra bacterias

#### d) Parahidroxibenzoato de propilo (E-216)

- Es un conservante que se utiliza de forma frecuente en combinación con el parahidroxibenzoato de metilo.

## Antimicrobianos utilizados en la formulación de medicamentos:

### Bronopol

- Puede actuar frente a bacterias y hongos. Para que actúe frente a hongos, la concentración debe elevarse un poco con respecto a la utilizada contra bacterias. Es más activo frente a gramnegativos.
- Es estable a pH ácido pero sensible al calor (temperaturas elevadas provocan la descomposición).
- El intervalo de concentraciones de uso oscila entre 0.01 y 0.1% siendo 0.1% la concentración máxima admitida.

### KathonCG

- El pH se encuentra entre 2 y 5.
- Se utiliza frente a bacterias grampositivas y gramnegativas y no suele tener actividad antifúngica.
- El rango de concentración va de 0.02 a 0.1%.

### Formaldehído

- Es una sustancia que se utiliza a una concentración relativamente alta (35%). Es muy irritante en membranas mucosas pero se utiliza en líquidos para enjuagues bucales y pastas dentífricas como antiséptico..

### Timerosal

- Actúa como conservante de disoluciones de uso farmacéutico.
- El rango de concentración está alrededor de 0.02%

### Biguanidas y amidinas

- La clorhexidina y sus sales (diclorato, clorhidrato, dihidrocloruro, etc) se utiliza como conservante de cremas, geles y lociones. En forma de solución para conservar el material quirúrgico estéril.
- El PHMB (polihexametileno biguanida) suele ser el excipiente empleado para la limpieza de las lentes de contacto

### Acridinas

- Clorhidrato de amacrina: es activa frente a grampositivos y gramnegativos.

## 2.2. Antioxidantes

Existen productos no acuosos susceptibles de alterarse e incluso descomponerse en contacto con el oxígeno y para evitarlo (si no podemos quitar el oxígeno del medio) utilizaremos antioxidantes.

Las sustancias más susceptibles de oxidarse o enranciarse son los **aceites** y las

**grasas**, produciéndose cambios en su olor, color y sabor. La ventaja de utilizar estas sustancias es que su oxidación es fácilmente detectable (a simple vista).

**Consecuencias** de la oxidación: cambios negativos en las características organolépticas, disminución en la actividad terapéutica, formación de metabolitos con distinta actividad, desconfianza y menor aceptación del producto por parte del paciente.

### 2.2.1. Factores que influyen en la oxidación

- **Grado de insaturación de los ácidos grasos.** Cuanto mayor sea éste más se incrementa la posibilidad de oxidación.
- **Catalizadores:** metales como cobre, hierro, níquel, aceleran el proceso; se soluciona con un secuestrante como EDTA disódico. El EDTA vimos que era un agente quelante antioxidante.
- **Temperatura:** por cada 10°C de disminución de la temperatura, la velocidad de reacción se reduce a la mitad.
- **Radiaciones** lumínicas: desencadenan y aceleran el proceso de oxidación.
- **pH:** actúa sinérgicamente con las radiaciones. Existe un intervalo de pH de estabilidad máxima para cualquier preparado que se consigue añadiendo una sustancia tampón.
- **Tiempo:** condiciona de forma decisiva el proceso de oxidación.

### 2.2.2. Requisitos de un antioxidante

- **Compatible** con los componentes de la formulación.
- **Eficaz** a bajas concentraciones.
- **Soluble** tanto en su forma reducida como oxidada.
- Estable y eficaz en un **amplio** intervalo de **pH**.
- Incoloro **atóxico**, no volátil, no irritante.
- **Termoestable:** que no se degrade con la temperatura.
- **Legalmente admitido:** no todos los conservantes están regulados y admitidos desde el punto de vista de su utilización (según van apareciendo efectos secundarios se decide sobre la marcha).

### Normas para la incorporación de antioxidantes

- Los antioxidantes deben incorporarse en las primeras fases del proceso de fabricación, de forma que las sustancias oxidables se encuentren protegidas en todo momento.
- Un antioxidante solamente puede desarrollar su plena eficacia si se reparte uniformemente, a la concentración necesaria, en el producto que se ha de proteger, antes de incorporarlo al resto de la fórmula.

### 2.2.3. Principales antioxidantes utilizados

Los principales antioxidantes utilizados son:

- **Bisulfito sódico** (E-222): se utiliza a un valor de pH intermedio y entre un 0.01 y 1%. Se utiliza en la industria alimentaria como antioxidante y antimicrobiano
- **Metabisulfito sódico** (E-223): Antioxidante al 0.01 y 1% en preparaciones con un valor de pH ácido. Muy utilizado en la industria alimentaria como antioxidante microbiano
- **Ácido ascórbico** (E-300): se utiliza como antioxidante al 0.1-1% en preparaciones farmacéuticas y en la industria alimentaria, igual que sus sales cálcicas y potásicas.
- **Ácido cítrico** (E-330): Acidificante, diluyente de opiáceos para aumentar la dosis en drogadicción (antioxidante sinérgico)
- **EDTA**: igual que el anterior
- **Ácido tartárico**: antioxidante y agente acidificante.
- **Hidroquinona**: es un polvo blanco microcristalino, la concentración está entre 0.05 y 0.1%. Es un potente agente despigmentante.
- **Ácido gálico y ésteres del ácido gálico**: la ventaja de estos compuestos es que tienen una gran potencia antioxidante. También son polvos blancos.
- **Butilhidroxianisol** (E-320): puede actuar bien como antioxidante o bien como antimicrobiano. En presencia de vitaminas liposolubles se suele añadir para evitar la oxidación porque aumenta la actividad de las mismas. BHA+Vitamina A
- **Butilhidroxitolueno** (BHT, E-321): BHT + Vit.A y Carotenos
- **Ácido nordihidroguayarático**: se utiliza al 0.05 y 0.1% como antioxidante en grasas. Es polvo incoloro y cristalino.
- **Tocoferol** (E-307): concentración máxima 0.05%. Se usa el alfa-tocoferol (vitamina E) es un líquido amarillento muy viscoso soluble en disolventes orgánicos y grasas. Tiene capacidad antioxidante que se potencia cuando se asocia a la vitamina C.
- **Palmitato** (E-304) y **ésteres de ácido ascórbico**: muy poco soluble en agua. Aplicación: en concentraciones 0.01 a 0.015% en formulaciones con aceites y grasas vegetales.

### 2.2.4. Normas básicas para evitar la oxidación

- Se puede evitar la oxidación en dos niveles: primero **controlando los factores que la aceleran** (evitando el contacto con el oxígeno) y segundo **añadiendo antioxidantes**.
- Para evitar el contacto con el oxígeno hay que realizar el envasado en **recipientes herméticos** y recomendar al paciente que los conserve siempre bien cerrados

- Utilizar envases que impidan la incidencia de las radiaciones sobre el preparado (opacos o **topacio**).
- Almacenarlas **lejos** de fuentes **de calor**.
- **Evitar** la presencia de **metales** que puedan catalizar la oxidación (**utilizar quelantes**)

## TEMA 6: Agua para usos farmacéuticos

### 1. Aplicaciones del agua en Farmacia

- El agua es el **principal excipiente** o vehículo utilizado en farmacia.
- Sus características fisicoquímicas le confieren **excelentes propiedades como disolvente de sustancias polares** por su: elevada constante dieléctrica, momento dipolar (permite su ionización) y puede formar puentes de hidrógeno gracias al carácter anfiprótico. Además de ser el **líquido fisiológico** (buena tolerancia - inocuidad/no tóxico).
- Aplicaciones: como **vehículo de fármacos**, también forma parte de los procesos de **lavado** de maquinaria y frascos (material de acondicionamiento) y **medio de transporte de transferencia térmica** (vapor).

### 2. Tipos de agua

Según su **OBTENCIÓN**:

- Agua **potable**: destinada al consumo humano. Es la base para el resto de aguas de uso farmacéutico.
- Agua **purificada**: líquido limpio, incoloro, inodoro e insípido. Se obtiene siempre por desmineralización del agua potable mediante distintas técnicas de purificación del agua: destilación, intercambio iónico, ósmosis, etc. En el agua para diálisis hay una serie de requisitos o límites que deben ser respetados: existe un límite de alcalinidad. Este agua se usa en fabricación de formas farmacéuticas.
- Agua para preparación de **inyectables**: es el agua destinada a la preparación de medicamentos de uso parenteral como excipiente acuoso o para la dilución de preparados parenterales, de preparación extemporánea. Debe estar libre de pirógenos (son sustancias que aumentan la temperatura). Se obtiene a partir de la destilación del agua potable o purificada y hay dos tipos:
  - Agua para preparaciones de inyectables a granel
  - Agua estéril para preparaciones inyectables: es el agua para preparados inyectables a granel distribuida en ampollas o recipientes cerrados y esterilizados por calor. Exenta de pirógenos y de partículas en suspensión.

Según la **USP 35-NF 31 (2013)** - Farmacopea americana, formulario nacional 31. Contempla hasta 8 tipos de agua:

1. Agua para **inyección**: es el agua purificada por destilación u otro procedimiento de tal manera que no contiene sustancias añadidas. El agua de partida siempre

es el agua potable.

2. Agua **bacteriostática para inyección**: es el agua preparada desde el agua para inyección, esterilizada y envasada adecuadamente, conteniendo 1 o más agentes antimicrobianos.
3. Agua **estéril para inhalación**: utilizada en todos los dispositivos para inhalación. No contiene agentes antimicrobianos y parte del agua para inyección.
4. Agua **estéril para inyección**: preparada desde el agua para inyección, esterilizada y envasada adecuadamente. No contiene agentes antimicrobianos ni otras sustancias añadidas
5. Agua **estéril para irrigación**: preparada desde el agua para inyección, esterilizada y envasada adecuadamente.
6. Agua **purificada**: no necesariamente es agua estéril. Es el agua obtenida por procesos de purificación del agua a partir del agua potable. No contiene sustancias añadidas. Se usa como ingrediente en preparaciones oficinales y en test y ensayos.
7. Agua **estéril purificada**: es agua purificada esterilizada y envasada adecuadamente. No contiene agentes antimicrobianos.
8. Agua para **hemodiálisis**: cumple los requisitos de agua potable y no contiene agentes antimicrobianos.

La farmacopea americana es muy estricta.

Tipos de agua según la **FARMACOPEA EUROPEA**:

- Agua para **inyección**: es el agua destinada a la preparación de medicamentos para la administración parenteral.
  - Agua para inyección a granel: cuando se utiliza como vehículo
  - Agua estéril para inyección: cuando se usa para disolver o diluir sustancias o en preparaciones para administración parenteral. Es el agua para inyección a granel envasada en recipientes cerrados y esterilizados por calor.
- Agua **altamente purificada**: es agua de alta calidad biológica.
- Agua **purificada**: es el agua para preparación de medicamentos distintos a aquellos que requieren ser estériles y apirógenos. Puede ser:
  - Agua purificada a granel: obtenida por destilación u otro procedimiento a partir de agua potable.
  - Agua purificada envasada: agua purificada envasada a granel y almacenada y que cumple con la calidad microbiana. No contiene sustancias añadidas.

### 3. Métodos de obtención de agua para uso farmacéutico

Agua de red. Todos parten de la **descalcificación** (ablandamiento: eliminación de iones de calcio y magnesio) **mediante intercambiadores catiónicos**.

### 3.1. Destilación

Operación de separación en la que por cambio de estado físico (evaporación) es posible separar un líquido de los sólidos disueltos en él o bien separar los líquidos de una mezcla. Es dependiente de la temperatura (importante en procesos de termocompresión) y la presión. Requiere aporte de energía.

3 sistemas a nivel industrial: destilación de efecto simple, de doble efecto y por termocompresión. Dependiendo del procedimiento utilizado obtendremos agua de distintas características: por ejemplo, el agua bidestilada se logra mediante la destilación de doble efecto.

#### 3.1.1. De efecto simple

Tenemos agua: sufre calentamiento hasta que llega a evaporación. Tras posterior enfriamiento se produce condensación.

El dispositivo tiene dos partes:

- Un **evaporador**, que calienta el agua a una temperatura superior a 100°C. Dentro del evaporador hay un sistema denominado deflector que evita el paso de gotículas no destiladas (aumenta la calidad del agua final destilada)
- El **condensador** o refrigerante, condensa los vapores.

Los materiales del equipo son muy importantes, de tal manera que el evaporador y condensador son de acero inoxidable o de vidrio neutro para evitar cesión de impurezas.

#### 3.1.2. De doble efecto

La diferencia fundamental es que la destilación de doble efecto consta de **dos evaporadores**. Se obtiene agua bidestilada. El procedimiento es el siguiente:

- El agua atraviesa el condensador y se calienta y se reparte entre dos calderas (caldera 1 y 2).
- La caldera 1 o de primer efecto se calienta por vapor sobrecalentado o por resistencias eléctricas ( **$P > 1 \text{ atm}$** ). El agua hierve a **temperatura  $> 100^\circ\text{C}$**  ( $P = 1.5 \text{ atm}$ , hierve a  $110^\circ\text{C}$ )
- El vapor a  $110^\circ\text{C}$  llega a la caldera 2 o de 2º efecto donde la  **$P = P_{\text{atm}}$** . El agua hierve a  **$100^\circ\text{C}$** . El vapor generado en la caldera 2 se condensa en el condensador y termina de enfriarse en el refrigerante, donde se une al agua condensada proveniente de la caldera 1.

### 3.1.3. Por termocompresión

La termocompresión implica siempre **presión inferior a la atmosférica** y eso es lo que caracteriza la destilación mediante este procedimiento. El agua se introduce en la caldera donde se calienta como siempre mediante una serie de resistencias eléctricas y en el momento en el que se alcanza la temperatura de 96°C hay un dispositivo que es el compresor que lo que hace es disminuir la presión de la caldera. Disminuye la presión de la caldera y aumenta la presión en el condensador. El agua de la caldera (donde la presión es menor) hervirá a menor temperatura. El vapor de agua se comprime (aumenta la presión) y condensa en el condensador. El agua termina de enfriarse en el serpentín de enfriamiento. Este es el procedimiento más usado en la industria.

### 3.2. Intercambio iónico

Además de la destilación, otro procedimiento para obtener agua destilada es el intercambio iónico.

Las **zeolitas** son minerales que tiene la capacidad de perder sus átomos de sodio cuando se sumergen en una solución cálcica. Se intercambian calcio por sodio. El intercambio puede ser reversible (si se vuelve a introducir en solución sódica).

Las **permutitas** suelen ser silicoaluminatos alcalinos hidratados. Eliminan el calcio y magnesio pero no otros iones. No son útiles para el intercambio de otro tipo de iones.

Estas dos sustancias (zeolitas y permutitas) pueden formar parte de lo que se denomina un **sistema de resinas cambiadoras de iones**: son compuestos sintéticos insolubles con iones intercambiadores.

**Intercambio iónico**: proceso por el que los iones unidos a grupos funcionales en la superficie de un sólido son cambiados por iones de igual carga presentes en una disolución en la que se sumerge el sólido. En la resina: la parte que se intercambia se denomina contraión, la parte que permanece unida a la resina es el ión fijo.

Las **resinas** se obtienen mediante: condensación de formaldehído con fenol o amina o por copolimerización. La copolimerización implica la utilización de estireno con divinilbenceno. A esta estructura se le añaden grupos activos (hacen que funcionen de una determinada manera - no hay un único tipo de resina sino que hay diferentes tipos en función del grupo activo), pudiendo ser:

- **Catiónicas fuertes**: derivadas de un ácido fuerte ( $\text{SO}_4\text{H}_2$ ).
- Si contienen grupos carboxílicos como es el caso del ácido acético, se denominan resinas **catiónicas débiles**.

- Cuando tienen grupos amonio (cuaternarios) reciben el nombre de resinas **aniónicas fuertes**.
- Cuando tienen grupos amonio (secundarios y terciarios) reciben el nombre de resinas **aniónicas débiles**.

#### Proceso de intercambio iónico:

- Si tenemos una resina de intercambio catiónico fuerte:  
$$\text{R-SO}_3\text{H} + \text{Na}^+ \rightarrow \text{R-SO}_3\text{Na} + \text{H}^+$$
como se puede ver, se obtienen **protones libres**
- Si tenemos una resina de intercambio aniónico fuerte, lo que obtendremos serán **grupos hidroxilo**.

Si utilizamos una **resina catiónica fuerte**, obtenemos un agua libre de cationes pero con un exceso de ácido (de protones, este exceso de protones da lugar a lo que se denomina **agua ácida**).

En el caso de emplear **resinas aniónicas** obtendremos agua sin aniones y básica (**agua básica**).

Si no interesa tener agua ácida o básica lo que hacemos es conectar en serie resina aniónica - catiónica produciéndose la **neutralización** de grupos H<sup>+</sup> y OH<sup>-</sup>.

Las resinas deben regenerarse con soluciones de ácido fuerte (si son resinas catiónicas) o con soluciones de base fuerte (si son resinas aniónicas).

### 3.3. Ósmosis inversa

La ósmosis implica el **paso de agua de una solución de menor concentración a otra de mayor concentración** cuando ambas soluciones están en contacto. Entre ellas existe siempre una membrana que se denomina semipermeable. Esta membrana sólo deja pasar el agua.

La ósmosis puede ser directa o inversa. Si es directa se produce el paso del recipiente B al A (el B tiene menor concentración). En la **ósmosis inversa** ocurre lo contrario gracias a la aplicación de una presión mayor a la osmótica, de modo que el flujo se invierte: A → B (quedando las sales retenidas en la membrana. Permite obtener agua desionizada: **agua purificada sin sales**).

La membrana semipermeable sólo deja pasar agua y retiene una serie de iones (90-99% de minerales y 100% de coloides).

Existen dos **tipos de membranas semipermeables**: **acetato de celulosa** (mayor caudal por superficie. Tubulares (variante): se utilizan en forma plana arrolladas en

espiral) y **poliamidas aromáticas** (menora caudal. En fibras huecas). El caudal indica el volumen de líquido depurable que permite el sistema. Lo primero que hay que pensar antes de elegir la membrana es el volumen que vamos a tener que destilar.

Características	Poliamidas aromáticas	Acetato de celulosa
pH tolerados	4 a 11	4,5 a 6,5
temperatura de funcionamiento	35°C	30°C

**Calidad** de la membrana semipermeable:

- Alta permeabilidad al agua pura.
- Alta retención de sales minerales y componentes orgánicos.
- Baja biodegradabilidad (no pueden ser membranas que se degraden de una forma fácil).
- Alta inercia (compatible con muchas sustancias químicas).
- Que actúen en un amplio margen de pH. Las poliamidas aromáticas presentan un mayor rango de pH pero tienen menor caudal que las de acetato de celulosa.
- Que sean relativamente finas (poco espesor) y resistentes.
- Que tengan buena estabilidad en el tiempo para mantener la eficacia de la membrana.

### Eficacia de la ósmosis inversa

Retiene todos los elementos coloidales con tamaño superior a  $5 \cdot 10^{-3}$  micras.  
 Retiene: 92-96% de iones monovalentes, 94-98% de iones divalentes, 97-99.9% de iones trivalentes. Retienen casi todas las sustancias orgánicas de peso molecular superior a 100. Aquellas sustancias cuyo peso molecular sea inferior a 70 sólo son retenidas en parte. Elimina totalmente bacterias, hongos, algas y virus. Elimina casi completamente: proteínas y pirógenos (si el agua se utiliza para agua de inyectables hay que realizar el estudio de pirógenos)

La **eficacia de una instalación** de ósmosis inversa se conoce por unos parámetros.

- **Índice de conversión.**  $Y = Q_p/Q_a \cdot 100$ .  $Q_a$  es el caudal de agua de alimentación.  $Q_p$  es el caudal de agua producida. Los valores normales de Y oscilan entre 50 y 75.
- **Índice de rechazo de sales:**  $R_s = (1 - C_p/C_a) \cdot 100$ .  $C_p$  es la concentración de sales en el agua obtenida.  $C_a$  es la concentración de sales de agua de alimentación.  $R_s$ : cuanto más cerca de 100 mejor es la calidad del agua obtenida. Generalmente  $R_s=95\%$ . Nos indica qué sales no están en el agua final

(obtenida).

La ósmosis inversa permite obtener **agua pura** desde el punto de vista microbiológico, pero **insuficiente desde el punto de vista químico**. Debe ser tratada con procesos complementarios (desgasificación, destilación) para conseguir la purificación total. Se usa para la desalinización de aguas. A nivel industrial se usa un **sistema mixto en serie**: sistema de ósmosis inversa + sistema de intercambio iónico. Los 3 métodos (destilación, intercambio iónico y ósmosis inversa) permiten obtener agua purificada. Muchas veces será necesario combinar más de un método.

### 3.4. Ultrafiltración

Consiste en la **separación** de las moléculas disueltas en un fluido **en función de la forma y tamaño molecular**. La **presión** a la que se trabaja es **característica**: fuerza de presión entre 0.3 y 7 atmósferas. Se utiliza para **separar** ciertas **sustancias que se han unido a fármacos** (importante).

Las **membranas** que se utilizan en ultrafiltración son específicas de este proceso: son de reducido espesor y permeables (tienen que dejar pasar el mayor caudal posible de agua), eliminan moléculas orgánicas a partir de cierto tamaño, partículas no disueltas, microorganismos y virus. Normalmente son de naturaleza polimérica y el tamaño de poro suele ser muy pequeño. Estas características son las ideales para una buena membrana ultrafiltración. Recordar que la diferencia con la filtración convencional es la presión a la que se trabaja.

El **intervalo de eficacia** es el intervalo comprendido entre los pesos moleculares mínimo y máximo de los solutos que, respectivamente, pasan y son retenidos por la membrana.

El **peso molecular nominal de corte** hace referencia a la capacidad de la membrana para retener el 90% de todas las moléculas de peso molecular superior al establecido.

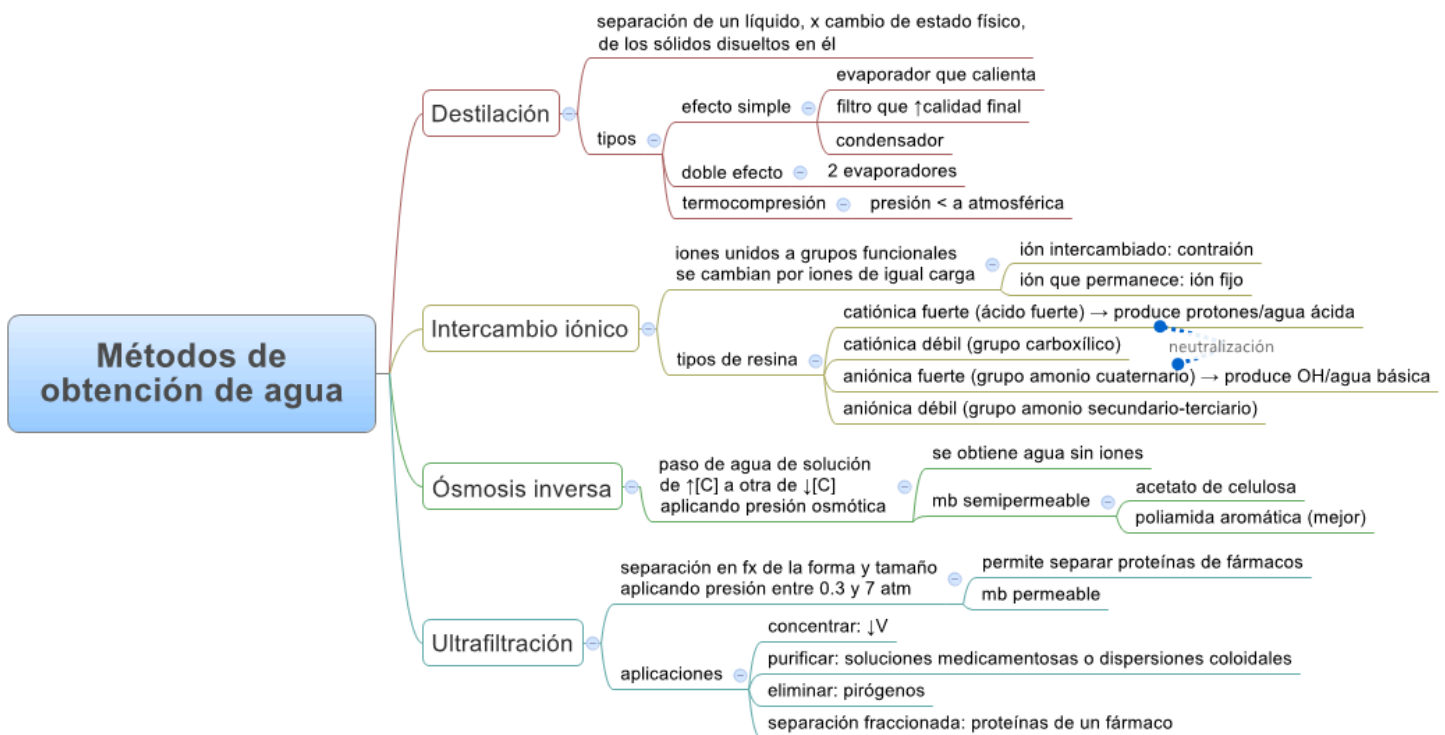
A diferencia de la microfiltración, en la que interesa solo el filtrado. En la ultrafiltración interesa tanto el filtrado como lo que queda de él (el retenido).

#### Aplicaciones de la ultrafiltración:

<b>Concentración</b>	Interesa concentrar en el caso que tengamos un <u>gran volumen</u> (interesa reducir el volumen, de tal manera que los solutos se concentran)
<b>Purificación</b>	Interesa purificar <u>soluciones medicamentosas, dispersiones coloidales</u>

<b>Eliminación</b>	<u>Eliminar sustancias de carácter pirogénico</u> (agua para inyectables debe estar siempre ausente de pirógenos).
<b>Separación fraccionada</b>	Se utiliza sobre todo en el caso de que tengamos <b>medicamentos unidos a proteínas plasmáticas</b> , es importante romper la unión para que no se vea perjudicado el beneficio terapéutico del medicamento

Además tiene otras aplicaciones: preparación de muestras antes del análisis instrumental (determinados disolventes deben ser ultrafiltrados) o en biología molecular. En equipos (aparatos) de laboratorio, para que no se bloqueen.



#### 4. Almacenamiento del agua

El **agua purificada** debe almacenarse en recipientes de acero inoxidable con respiradero de filtro hidrófobo de 0.45 mm para control de aire (evita el paso de partículas que puedan estar suspendidas en el agua). Además para asegurarnos de que la calidad del agua se mantiene a lo largo de todo el tiempo de almacenamiento hay un requisito que es que el agua debe estar recirculando entre dos recipientes bajo la presencia de luz ultravioleta. Las radiaciones ultravioletas tienen capacidad de destruir ciertos microorganismos.

Si el **agua es para inyectables**, hay un requisito específico que hace referencia a la temperatura. Los tanques son de acero inoxidable que permiten recirculación continua y la temperatura debe ser constante superior a 70°C.

Siempre se debe validar el sistema después del almacenamiento

## 5. Validación de sistemas de agua purificada y agua para inyectables

Las **NCF** describen de forma precisa las condiciones que debe seguir un proceso de **validación**. Indican que las fuentes de agua, el equipo de tratamiento y el agua tratada deben **controlarse de forma periódica**, a fin de detectar cualquier contaminación química, biológica o endotoxinas.

Hay una serie de **especificaciones** que no vienen en la NCF pero sí en la farmacopea americana (**USP 36-NF 31**) y es el nivel de endotoxinas del agua para inyección: el nivel permitido de endotoxinas debe ser inferior a 0.25 unidades/mL.

En general, un protocolo de validación debe siempre incluir 3 tipos de **ensayos**: la cualificación del estado físico de las instalaciones, cualificación de las operaciones (todas las validaciones deben tener sus PNT correspondientes), los ensayos o controles analíticos (estos ensayos son químicos o bacteriológicos dependiendo del tipo de sustancia que tengamos).

### Ensayo de pirógenos

Los **pirógenos** son aquellas sustancias capaces de aumentar de forma anormal la temperatura (fiebre). Hay diferentes microorganismos que pueden producir este efecto. Las exo y endotoxinas son capaces de provocar esta respuesta biológica y las endotoxinas son las más peligrosas.

- **Endotoxinas**. son sustancias extremadamente estables al calor, por ello son más graves. El almacenamiento de aguas con endotoxinas se suele hacer a temperaturas muy altas.
- **Exotoxinas**: son termolábiles.

El **test de pirógenos en conejos** es el método oficial para la determinación de estas sustancias: se les inyecta el agua y se mide su temperatura. Este test es muy bueno pero presenta una serie de limitaciones: la primera es que hay una gran variabilidad por ser un modelo in vivo, es un método costoso (los conejos valen una pasta) y el nivel de detección (sensibilidad del test. El mínimo nivel detectable es 0.1 ng/mL, si estamos por debajo de este índice no sabremos si hay endotoxinas).

Ante estas limitaciones se utiliza otro test: **test LAL** (Limulus Amebocyte Lysate) que permite el ensayo semicuantitativo de endotoxinas bacterianas. Permite detectar,

mediante una reacción de coagulación, la presencia de endotoxinas (hace reaccionar el lisado de amebocitos de limulo que junto con las endotoxinas producen un coágulo).

# TEMA 7: Operaciones con sólidos pulverulentos I.

## Pulverización

### 1. Teoría de la pulverización

Fundamentalmente se realizan tres tipos de operaciones con sólidos pulverulentos: **pulverización**, **separación en función del tamaño de partícula** y **mezclado**. Estas operaciones son fundamentales para que el principio activo esté perfectamente distribuido en la mezcla y para que la eficacia terapéutica no se vea mermada

El objetivo fundamental de la **pulverización** es **disminuir el tamaño de partícula**. Esta reducción se realiza por medios mecánicos. Lo que pretendemos a la hora de pulverizar un sólido pulverulento es: aumentar la biodisponibilidad (al disminuir el tamaño de partícula, la superficie específica aumenta. Esto es especialmente importante cuando el medicamento es poco soluble en agua. La solubilidad depende del tamaño de partícula, fármacos como la griseofulvina deben siempre formularse con un tamaño de partícula que permita una solubilidad adecuada), distribución homogénea (los ensayos de uniformidad de contenido en principio activo indican que todos los lotes que preparamos deben tener la misma composición en principio activo. Esto se hace posible asegurándose de que la mezcla inicial de polvo contiene el principio activo distribuido de forma homogénea), la forma de las partículas (no es lo mismo preparar una forma farmacéutica con una partícula esférica o acicular. Las formas esféricas aumentan mucho la manipulación de la partícula), granulometría similar (es decir, que la mayoría de las partículas -99.9%- de ese sólido pulverulento tengan el mismo tamaño de partícula).

**Riesgos:** la alta temperatura (es especialmente importante este aumento de la temperatura en medicamentos termolábiles), alteraciones de la estructura cristalina en F con polimorfismo, al disminuir el tamaño empeoran las propiedades de flujo (en la práctica de la lactosa, había que mezclarla bien con el estearato pero sin llegar a pulverizar, porque tiende a formar granulados).

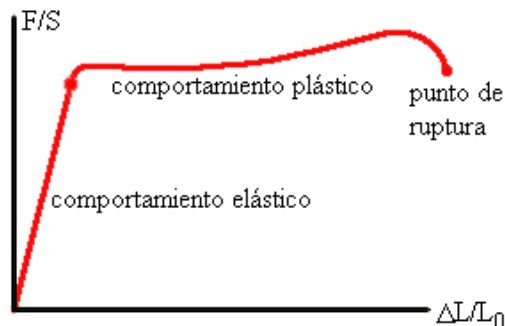
Para entender la pulverización es necesario saber qué tipo de sólidos pueden ser sometidos a esta operación y dependiendo del tipo de sólido que tengamos, se usará un tipo de pulverización u otra.

Partimos de que la presión sobre una partícula sólida provoca una **deformación** que puede ser plástica o elástica, dependiendo de la deformación también se aplicarán

diferentes técnicas de pulverización.

La deformación **elástica** es aquella que cesa cuando lo hace la fuerza deformadora, existe relación lineal entre la presión y la magnitud de deformación (ley de Hooke).

En un sólido **plástico**: la deformación se mantiene aún cuando hemos quitado la fuerza deformadora. A pequeñas presiones el comportamiento es similar al elástico. Cuando se supera el límite elástico, la deformación es permanentemente elástica, dejando de ser la relación, entre presión y deformación, lineal.



La mayoría de los sólidos cristalinos suelen ser elásticos (sólidos quebradizos) mientras que los **plásticos** generalmente son sólidos amorfos o microcristalinos. Esto influye en la resistencia a la fractura: es más difícil romper un chicle que una goma. Los **sólidos plásticos** tienen una mayor resistencia a la fragmentación por su capacidad de reestructuración de los enlaces rotos.

Dentro de la operación de pulverización, en los plásticos existe una relación entre la deformación y temperatura: a mayor TEMPERATURA más difícil de fracturar porque aumenta la movilidad de las dislocaciones. Un sólido con unas dislocaciones desordenadas es mucho más difícil de romper que si el sólido tiene unas dislocaciones ordenadas. Ese es el motivo por el cual la temperatura influye en la deformación de los sólidos plásticos (pensar en romper algo que está fundido).

Sin embargo, determinados tipos de sólidos, denominados fibrosos soportan una gran deformación sin fractura, son el caso de las **fibras**, que son muy difíciles de romper por pulverización. Estudiamos la deformación y fragmentación mediante la aplicación de fuerzas con máquinas sencillas de presión y compresión.

Además de la temperatura influyen otros factores en la pulverización. La **DUREZA** (escala de Mohs): cuanto más duro es el sólido mayor energía de fragmentación. Los sólidos excesivamente duros presentan el problema de que podemos desgastar los

equipos (equipos en forma de bolas, rodillos, etc) y puede dar lugar a contaminación.

Tipos de **mecanismos de fragmentación**: un sólido se puede fragmentar por compresión (cascanueces), impacto (martillo), roce o desgaste (lima), corte (tijeras).

**Según las propiedades del sólido** hay que usar un mecanismo u otro (importancia de saber el tipo de sólido pulverulento de partida). En el caso de tener materiales **quebradizos**: la mejor manera no será por corte o desgaste sino por compresión o impacto. Si el material es **fibroso** la mejor manera de romper el material es por corte.

La humedad tiene un papel importante en la pulverización. En teoría a mayor humedad (>5%) mayor dificultad en la pulverización por aumento de la adhesividad. Sin embargo, en la pulverización por vía húmeda se puede realizar el procedimiento con la máxima eficacia: se obtienen pulverizados con menor tamaño de partícula que por pulverización vía seca. Se utiliza la vía húmeda en aquellos materiales pastosos (semisólidos), en los que se le añade agua a la pasta. También es bueno para fármacos termosensibles (termolábiles) por realizarse a menor temperatura (recordar que en el proceso de pulverización por compresión se puede producir un aumento de temperatura importante).

## 2. Efectos de la pulverización sobre la distribución del tamaño de partícula

Además del **cambio en el tamaño de la partícula**, la pulverización produce un **cambio de distribución**. También puede cambiar la **forma**: dependiendo de si la forma era esférica, acicular, fibrosa, etc. la pulverización podía verse afectada). Cuando utilizamos el mecanismo de compresión o impacto, solemos obtener unas partículas que no son completamente esféricas sino más bien aciculares (irregulares) si usamos el roce y desgaste, las partículas suelen ser más esféricas.

Por tanto, la **forma final** de la partícula **depende del mecanismo** de pulverización.

## 3. Equipo de pulverización

Para clasificar el equipo de pulverización se siguen diversos criterios:

- Dependiendo del **mecanismo** de pulverización: puede ser por compresión, impacto, roce o desgaste y corte.
- Por **tamaño** del producto pulverizado: pulverización grosera (tamaño de partícula mayor de 840 micras), pulverización intermedia (entre 840 a 75

micras),  fina (menor de 75) y  ultrafina (alrededor de 1 micra).

- Dependiendo de la **forma** que trabajen (régimen de funcionamiento) puede ser continuo o discontinuo.
- Según la **modalidad** de pulverización: seca y húmeda.

Todo equipo de pulverización tiene **3 elementos comunes** (ya sea por compresión, desgaste o roce): una **tolva de alimentación** (por donde se introduce el producto a pulverizar), una **cámara de pulverización** (es la que va a ser distinta en los diferentes equipos de pulverización) y finalmente el **dispositivo de descarga** (recipiente donde se recoge el sólido pulverulento una vez finalizada la pulverización).

### 3.1. Molino de martillos

Consiste en una cámara con un rotor que contiene un conjunto de martillos que va golpeando el sólido, estos martillos giran a alta velocidad de tal manera que conforme pasa el tiempo va disminuyendo el tamaño de partícula. Los productos quebradizos son los que se introducen en esta máquina (la reducción del tamaño es por **impacto**). Permite reducir el tamaño de partícula hasta **20-50 micras** (según el material).

Factores que rigen la eficacia del proceso:

- **Velocidad de giro** del rotor: en principio a mayor velocidad del rotor, mayor arrastre de partículas de menor tamaño, disminuye el ángulo de incidencia partícula-tamiz (partículas de menor tamaño lo atraviesan más fácilmente). El espesor del tamiz también condiciona el tamaño de las partículas que abandonan la cámara de pulverización.
- **Velocidad de alimentación del molino** (se puede obstruir la tolva o prolongar excesivamente el proceso de pulverización): tiene efecto sobre la duración del proceso y también sobre la cantidad de producto que se puede añadir para pulverizarlo, cuando esta cantidad se excede aparece roce y desgaste y disminuye la eficacia pero las formas suelen ser más esféricas.

Limitaciones: se alcanzan **altas temperaturas** (ojo fármacos termolábiles) y fácil **obstrucción** del tamiz.

Ventajas: facilidad de **mantenimiento, limpieza e instalación**.

### 3.2. Molino de cuchillas

El molino de cuchillas es igual al de martillos, lo único que la cámara en vez de tener martillos que golpean el sólido, tiene **cuchillas** que cortan. Generalmente la velocidad de rotación es menor (el de martillos era de 10000 rpm y este es de **200-900 rpm**).

Hay una serie de factores que influyen de forma decisiva en la eficacia: **distancia**

**de las cuchillas** y adecuado **mantenimiento** de los filos (deben estar afiladas). Este tipo de molino tiene un sistema de pulverización **grosera o intermedia** (máxima reducción de tamaño es **100 micras**).

### 3.3. Molino de rodillos

Son **dos rodillos lisos que giran en sentido inverso** de tal manera que el sólido pulverulento cae entre los dos rodillos y conforme va girando el sólido va disminuyendo su tamaño de partícula. La fragmentación se produce por **compresión** (no es por impacto ni por corte como en los anteriores) y generalmente da lugar a un **tamaño de partícula intermedia**.

Factores de los que depende la eficacia del proceso: fundamentalmente la **distancia** que hay **entre los rodillos** (si es grande el tamaño de partícula será mayor y si es menor el tamaño de partícula será menor). Una de las ventajas fundamentales es que esta técnica da lugar a un tamaño de **partícula muy uniforme**. Prácticamente el 100% de la muestra tiene el mismo tamaño de partícula.

### 3.4. Molino de bolas

No tiene un sistema de giro o movimiento sino que lo que se mueve de alguna forma es todo el sistema (es un **sistema cilíndrico rotatorio con bolas en su interior** que golpean al sólido). En este equipo de pulverización tenemos la combinación de tres mecanismos diferentes: por **impacto** (por las bolas), **roce y desgaste**. Este sistema se denomina sistema de pulverización fino porque es capaz de obtener partículas de hasta **10 micras** de tamaño y se utiliza para **materiales duros** o abrasivos (si son blandos no soportan la presión que se produce por golpe).

Factores que condicionan la eficacia del proceso de pulverización mediante el molino de bolas: el primer factor es la **velocidad de rotación** (el número de impactos aumenta cuanto más rápido gira), el **tamaño de las bolas** (a mayor tamaño mayor fuerza de impacto. Si el tamaño es grande, la pulverización es por impacto, si son de menor tamaño, la pulverización es por roce o desgaste). La **carga de bolas** es aproximadamente la mitad del volumen del cilindro (punto de máxima eficacia). De la misma manera no es bueno llenar todo el molino con el sólido pulverulento sino que hay que **llenarlo 1/3 del volumen de la cámara**.

Ventajas. se pueden utilizar **muchos materiales** y permite la **pulverización vía húmeda**.

Desventajas: es un proceso que requiere más **tiempo** que los anteriores, también requiere mayor **energía** (consumo energético) porque el tiempo es más elevado y las operaciones de **limpieza** suelen ser más complicadas

### 3.5. Micronizadores

En los micronizadores se utiliza la energía de un fluido (**corriente de aire o gas a presión**) para reducir el tamaño de partícula. El gas a presión arrastra el material (efecto Venturi), que entra en la cámara y con las distintas corrientes provoca turbulencias y choques a alta velocidad, produciéndose la fragmentación. El mecanismo es por **impacto**. El producto micronizado es similar al que obtenemos mediante la técnica ultrafina (**tamaño de partícula muy pequeño**).

Esta técnica no puede ser utilizada de forma general (tiene una serie de requisitos): el **material inicial** debe ser de un tamaño **inferior a 50 micras** (50 micras es el tamaño máximo para empezar la micronización del polvo). El tamaño de **partícula final** está entre **0.5 y 20 micras** y como principal ventaja está en que como **no** se produce un **aumento de temperatura** importante permite pulverizar los fármacos termolábiles. **No** obstante no es útil para **materiales fibrosos o plásticos**.

## 4. Criterios de selección del equipo de pulverización

- Saber qué **propiedades** tiene la sustancia a pulverizar, en cuanto a dureza, elasticidad, friabilidad, porcentaje de humedad, etc.
- La **estructura** de la naturaleza del principio activo y **sensibilidad al calor** (si se degrada o no).
- El **tamaño** de las partículas que yo pretendo obtener y también el tamaño de las partículas de las que partimos (en la micronización el tamaño de partícula inicial no puede ser mayor de 50 micras)
- La **forma** de las partículas: esféricas, aciculares, etc
- La **cantidad** sometida a tratamiento (no es lo mismo pulverizar una formulación magistral que varias toneladas de principio activo)

Tipo de molino	Mecanismo de pulverización	Límite inferior de tamaño de partícula (µm)	Materiales adecuados	No adecuados
Martillos	Impacto + roce	40	Quebradizos No abrasivos Poco abrasivos	Fibrosos Adhesivos Bajo punto de fusión
Cuchillos	Corte	100	Fibrosos	Duros Friables Abrasivos
Rodillos	Compresión	75	Blandos	Abrasivos Fibrosos
Bolas	Impacto + roce	10	Moderadamente duros Abrasivos	Fibrosos Blandos
Micronizadores	Impacto + roce	0.5	Moderadamente duros Friables	Fibrosos Adhesivos

# TEMA 8: Operaciones con sólidos pulverulentos II.

## Separación y mezclado

### 1. Separación de sólidos: objetivo

Fundamentalmente se realizan tres tipos de actividades (operaciones) con sólidos pulverulentos: pulverización, separación en función del tamaño de partícula y mezclado.

El objetivo es **mejorar la biodisponibilidad** con una mejora de las condiciones de absorción, etc. De tal manera que mediante la eliminación de partículas que no interesan, podemos **mejorar el flujo** (elegimos las partículas que fluyen mejor). Además si podemos **discriminar el tamaño de partícula** de una misma mezcla, podremos elegir aquellos tamaños que lleven a una absorción máxima eficaz.

Ejemplo: vía pulmonar. Cuando el principio activo es relativamente grande (mayor de 5 micras) se aprecia que se retiene en la zona superior del árbol respiratorio. Mientras que tamaños de partícula pequeños (menos de una micra) se expulsan con el aire espirado (no interesa). Por tanto el tamaño de partícula debe estar entre 1 y 5.

### 2. Métodos de separación

#### 2.1. Tamización

El objetivo de la **tamización** es la **separación de distintas fracciones** de una mezcla pulverulenta (o granulado) **en función del tamaño** (de partícula).

**TIPOS** de tamices:

- **Convencionales** (usados en prácticas): son unas mallas de hilo de bronce, acero o nylon de tal manera que tienen siempre una abertura y anchura de malla definidas, siendo el límite inferior 38 micras (hemos utilizado de 100, 300, 600 y 900) y se suelen colocar de forma apilada (escala de tamices o fijación en cascada).
- **Especiales**: se obtienen por fotograbado y presentan un conjunto de orificios de distintos diámetro de tal forma que es posible discriminar distintos tamaños de partícula. El límite inferior es de 20 micras.
- Tamiz **rotatorio**, tenemos 3 partes diferenciadas y en cada una hay diferentes tamaños de partícula.
- Tamiz **vibratorio**

Obtenemos 2 fracciones después del tamizado:

- la que **no atraviesa** el tamiz, llamada **rechazo** o grueso
- la que **atraviesa** la malla (tamaño menor que la abertura de la malla) se denomina **cernido** o fino).

Lo ideal es que siempre tengamos 2 fracciones granulométricas. Es mucho más fácil separar tamaños de partículas de 100 y 900 que si los tamaños son muy próximos. El 100% de eficacia se obtiene cuando tenemos 2 fracciones cuyas distribuciones de tamaños no se superponen.

La **EFICACIA del tamiz** es función de una relación entre la cantidad de producto inicial y final. Por tanto la eficiencia de un tamiz ( $E_t$ ) se define como la relación o cociente existente entre el porcentaje de producto que experimentalmente ha pasado a través de él y el porcentaje de producto que teóricamente es capaz de atravesarlo (cuanto más cercano a 1 mejor).

**Factores que causan ERRORES** en la tamización:

- Sobrecarga de tamices: se obstruyen los poros del tamiz
- Tamaño excesivamente pequeño del producto a tamizar
- La presencia de fuerzas electrostáticas que provocan adhesión de las partículas entre sí. Dificultan el proceso de separación por tamización.
- Existencia de humedad que provoca la aglomeración de las partículas
- Características propias de la adherencia de algunas sustancias (se adhieren a las paredes del tamiz)
- Existencia de una alta concentración de partículas con tamaño casi idéntico al de abertura del tamiz (se atasca en el poro).

Existen dos tipos de **TÉCNICAS**:

- Técnica para **un solo tamiz**: adicionar cantidad conocida de producto. Agotarlo en un tiempo determinado. Determinar el cernido (cantidad de producto que atraviesa el tamiz) y rechazo (cantidad que queda retenida).
- Técnica para **n tamices**: orden decreciente de abertura de malla (montaje en cascada). Obtención de  $n+1$  fracciones granulométricas. Resultado: distribución incremental en peso de las partículas que constituyen el sólido. A cada fracción se asigna como diámetro equivalente la media aritmética de las aberturas que de malla de los tamices entre los que queda retenido.

Promoción del **paso de partículas** a través del tamiz

- Tamización manual: es el método más sencillo y simple, consiste en un movimiento de vaivén y rotación.
- Tamización por vibración: es una plataforma vibratoria sobre la cual se coloca el tamiz y podemos controlar la frecuencia y amplitud de la vibración.

- Tamización por ultrasonidos: se utiliza para pequeñas cantidades de principio activo con tamaños pequeños.
- Tamización por corriente de aire: corriente de aire a presión asociado a brazo mecánico giratorio: doble fuerza, presión - succión.
- Tamización húmeda: se tamiza una suspensión (no es un sólido pulverulento) de partículas. Se utiliza si el producto tiende a formar aglomerados.

#### Aspectos críticos del proceso de tamización

- Calibrado de tamices: se descalibran con el uso. Se calibran mediante microscopía (sólamente si la abertura de malla es superior a 25 micras). Cada 20-30 análisis, se tamiza con productos de referencia (de los cuales se conoce perfectamente el tamaño de partícula)
- Carga de material y tiempo de tamización: la carga pequeña lleva a errores de pesaje elevados. La excesiva carga aumenta el tiempo de tamización
- Forma de la partícula: esférica o irregular.
- Propiedades del material: cohesividad: aglomerados, adhesión a hilos del tamiz (se resuelve añadiendo sílice coloidal o tamización húmeda). Cargas electrostáticas: adhesión a hilos del tamiz.

## 2.2. Sedimentación

El fundamento está en que la **velocidad de sedimentación depende del tamaño** y es predecible por la ecuación de Stokes:

$$V = \frac{d^2 g (p_s - p_1)}{18 \cdot \eta}$$

v: velocidad de sedimentación

d: diámetro

(ps - p1): densidad de las partículas y del fluido

nu: viscosidad del fluido

#### Métodos

- Cámara de sedimentación continua: consta de una entrada superior de la suspensión de sólido. Dentro de la cámara actúan dos tipos de fuerza: la primera es la propia fuerza del movimiento del fluido y la segunda es la gravedad, de tal manera que a mayor tamaño de partícula, antes caerá. A mayor tamaño, mayor verticalidad (antes cae). Esto ocurre siempre en cámaras de sedimentación continuas.
- Sedimentación centrífuga (multicámaras centrífugas): en función del tamaño de partícula se pueden discriminar fracciones granulométricas diferentes. El límite inferior de tamaño que permite separar la sedimentación por gravedad son 2

micras. La sedimentación centrífuga permite hasta 0.5 micras.

- Separadores ciclónicos: también tiene una centrífuga. Consiste en la separación de partículas suspendidas en una corriente de aire.

### 2.3. Elutriación

Puede considerarse como variante de la sedimentación. Consiste en la introducción de la muestra a separar en un aparato donde hay una corriente de fluido, en el que se encuentran las partículas, y que va en sentido contrario al flujo de sedimentación (únicamente sedimentarán aquellas partículas cuya velocidad sea mayor que la del movimiento del fluido).

El agua se utiliza como principal fluido. El problema viene cuando tenemos sólidos hidrosolubles, en estos casos se sustituye el agua por corrientes de aire.

El límite inferior de separación es de 10 micras. Para separación de menor tamaño se utilizan elutriadores centrífugos (menor de 1 micra).

### 3. Criterios de selección del procedimiento de separación

En función del: 1) Tamaño de partícula, 2) Solubilidad del sólido

Técnica	Intervalo de tamaño de partícula ( $\mu\text{m}$ )	Fluido utilizado
<b>Tamización</b>	5-10000	Aire
<b>Sedimentación por</b> gravedad centrífuga ciclones	2-10000 2-0.1 1-25	Agua Agua o aire Aire
<b>Elutriación por</b> gravedad centrífuga	10-200 20-0.2	Aire o agua Aire o agua

La diferencia fundamental entre la sedimentación por gravedad y centrífuga está en el tamaño de partícula (gravedad: 2-10000 y centrífuga 2-0.1).

\*Nota: no usar nunca suspensiones acuosas para la separación de principios activos hidrosolubles.

### 4. Mezclados de sólidos: tipos de mezclas

Una cosa es separar y otra mezclar. El **mezclado** es fundamental para conseguir

una **concentración eficaz** (se ve más adelante). La operación de mezclado consiste en hacer lo más homogénea posible la asociación de distintos componentes sólidos pastosos, líquidos o gaseosos.

El mezclado es muy importante en relación a la **uniformidad de contenido** del principio activo en la mezcla (que haya la misma proporción en todos los puntos de la muestra). También es importante a nivel de la **biodisponibilidad** final: dependiendo de cómo sea el mezclado, la biodisponibilidad de los compuestos cambia de forma sustancial. Ejemplo: la digoxina e hidrocortisona en comprimidos tienen la biodisponibilidad en función del método de mezclado utilizado.

Existen varios **TIPOS de mezclas**: la mezcla **ordenada** siempre se produce con componentes cohesivos, por ejemplo productos micronizados. La mezcla aleatoria se produce con componentes que son poco cohesivos. Las sustancias que son poco cohesivas tienen flujo libre (mucho flujo) mientras que las que son más cohesivas fluyen menos. El problema de la mezcla ordenada es la rotura de aglomerados (los componentes cohesivos se aglomeran entre sí y es muy difícil romperlos). En el caso de la mezcla **aleatoria** el problema principal es lo que se denomina segregación, la segregación implica siempre una separación de una parte de la mezcla del total de la mezcla, es un fenómeno que siempre se debe evitar.

## 5. Mecanismos de mezclado

Tenemos fundamentalmente 2 mecanismos básicos de mezclado: por una parte el mecanismo convectivo y por otra parte mecanismo difusivo.

El mecanismo **convectivo** implica la transferencia o movimiento de grupos de partículas de un componente a regiones ocupadas por el otro. Un grupo de partículas se desplaza en bloque.

En el mecanismo **difusivo**, la transferencia se produce por partículas individuales de un componente a regiones ocupadas por otro. No hay desplazamiento en bloque.

## 6. Mecanismos de segregación

En materiales poco cohesivos existe una tendencia a la segregación. La segregación puede producirse por **gravedad**: si existen diferencias grandes de tamaño o densidad de los componentes.

En mezclas ordenadas (cohesivos), el mecanismo de segregación es por **desplazamiento** de las partículas adsorbidas al añadir a la mezcla otros componentes con mayor afinidad por un portador. Este portador secuestra las partículas. El

secuestrante sustituye a las partículas de la muestra.

## 7. Índices de mezclado

Para cuantificar si el mezclado es **bueno o malo** utilizamos un parámetro que nos indica el grado de homogeneidad que se denomina **índice de mezclado**. Se toman muestras en distintos puntos de una mezcla y análisis de la proporción de un componente en cada una de ellas.

El valor de la desviación estándar entre muestras para la proporción de ese componente mide la homogeneidad de la mezcla. Cuanto menor es, mejor será la mezcla (mayor homogeneidad de la mezcla).

Los nombres de los que describieron los índices de mezclado fueron Poole, Lacey, Ashton y Valentin. Su valor **aumenta** a medida que la muestra se homogeniza **hasta un** valor de **1** (mezcla perfecta o completa).

Es importante que la toma de muestra se realice de forma correcta: debemos tomar un número de muestras suficientemente elevado y que sea representativo. El número mínimo de muestras que se deben tomar es 10. El tamaño de la muestra también es importante, el tamaño debe estar en relación con el fin de la mezcla (tamaño de muestra fijado en función del fin de la mezcla). En mezclas poco cohesivas la toma de muestra no debe inducir la segregación.

## 8. Equipos de mezclado

Los mezcladores se clasifican en función del dispositivo que genera el movimiento de las partículas.

- Mezcladores **móviles**: lo que rota es el recipiente entero que contiene la mezcla.
- Mezcladores **estáticos** que se dividen en dos: los que tienen un dispositivo de agitación interna y los que no tienen un dispositivo de agitación interna. En este caso el recipiente no se mueve pero si que hay un conjunto de elementos en su interior que provocan el movimiento y consecuentemente el mezclado.
- Mezcladores **estáticos sin movimiento**: el mezclado se produce por progresión del material en su interior pero sin que exista un dispositivo de agitación.

En función de cómo trabajen se clasifican en: los que trabajan de forma continua o los que trabajan por lotes.

En el **mezclador móvil** lo que se mueve es todo el sistema, gira sobre su eje horizontal. En función de la forma del mezclador móvil tenemos: los que son en forma de V, los cúbicos, los cilíndricos y los de doble cono. Tienen acción de mezclado suave

y de tipo difusivo. Es muy importante ver qué condiciona la eficacia de este tipo de aparato. La eficacia de mezclado depende sobre todo de la carga del material y de la velocidad de rotación. La máxima eficacia se da cuando se llena 1/3 del volumen del recipiente y a una velocidad de rotación que esté entre 30 y 100 rpm. Hay que tener en cuenta que la velocidad será menor cuanto mayor sea el tamaño del mezclador. Aquellos mezcladores que cargan mucha cantidad tendrán que ser sometidos a una velocidad inferior.

Los mezcladores en V son muy versátiles y se pueden usar a pequeña y mediana escala. Los mezcladores túrbula provoca un conjunto de turbulencias dentro del sistema que da lugar a un mezclado a bastante velocidad. El mezclado de doble cono se utiliza para mezclados industriales.

La ventaja de los mezcladores móviles es la facilidad de operaciones de carga, descarga, limpieza y mantenimiento

La desventaja de los mezcladores móviles es que hay peligro de segregación en materiales poco cohesivos.

El **mezclador estático con agitación interna**. Los que tienen agitación interna se dividen en 2: mezclador de cintas y mezclador orbital de tornillo interno.

En el mezclador de **cintas** lo que tenemos es un dispositivo de agitación que consiste en dos cintas helicoidales que giran sobre el mismo eje pero en sentido contrario de tal manera que se produce un movimiento de la mezcla que da lugar a un mezclado tipo convectivo (que no difusivo. Móvil: difusivo; Estático: convectivo). Como están sometidos a elevadas presiones no se recomienda para materiales friables (son materiales blandos que se erosionan fácilmente. Se desgastan fácilmente). La desventaja de este sistema es que existen lo que se denominan zonas muertas, son zonas en las que no actúa el mezclado.

El mezclador **orbital de tornillo** produce movimiento gracias a un recipiente troncocónico con brazo articulado unido a un tornillo y el movimiento va por rotación del brazo. Es una combinación equilibrada de mezcla difusiva y conectiva.

Los mezcladores de **doble Z y planetarios** (también son mezcladores estáticos con agitación interna) se utilizan fundamentalmente para el premezclado de materiales, es decir, cuando vamos a someter el producto a granulación por vía húmeda. La ventaja de este tipo de mezclador es que las zonas muertas son mínimas (aumenta la eficacia de mezclado).

El **mezclador estático sin movimiento** produce movimiento porque existe una

serie de conducciones que llevan tabiques incompletos en su interior y el paso de material a su través provoca subdivisión y recombinación. Este método es adecuado para materiales de segregación fácil y el mecanismo es convectivo.

**Criterios de selección** de equipos de mezclado:

- Siempre que en la mezcla exista un componente de muy pequeña cantidad (en porcentaje, inferior a 0.5-1%) son componentes que segregan fácilmente y usaríamos un equipo que no tenga tendencia a provocar segregación.
- Si pese a todo no podemos evitar el problema de segregación se tiende a mezclar el conjunto de la mezcla en dos etapas: primero mezclamos una parte del total y luego mezclamos las partes restantes. En la primera mezcla tenemos una parte de componente mezclado con la otra parte y en la siguiente etapa tenemos la parte restante con la nueva parte a mezclar.
- A veces este problema no se resuelve con la elección del equipo simplemente y debe recurrirse a la pulverización o granulación para que las mezclas sean estables.

## TEMA 9: Microencapsulación

Es una tecnología muy innovadora. Aunque vayamos a ver la aplicación de la microencapsulación en el ámbito farmacéutico, hoy en día también interesa mucho tanto en agricultura como en cosmética. La industria cosmética incluye en las cremas liposomas que liberan vitamina C. Aunque esta disciplina de la microencapsulación puede resultar nueva, fue aplicada por primera vez en los años 50. Uno de los primeros fármacos que se microencapsuló fue el AAS.

Recordatorio: Formas farmacéuticas: las hay de dos tipos, convencionales (cápsulas, comprimidos, jarabes, etc) y nuevas formas farmacéuticas (micropartículas, nanopartículas y liposomas).

### 1. Definición

La **microencapsulación** se define como el proceso de **recubrimiento** del principio activo con materiales de distinta naturaleza para dar lugar a partículas de tamaño micrométrico.

Hay una segunda definición (le gusta más a Elisa): es la **tecnología para encapsular principios activos líquidos, sólidos o gaseosos dentro de un núcleo adecuado que protege al fármaco**, en algunos casos, permite **controlar su liberación**. Esta definición engloba el objetivo de la microencapsulación: la protección del principio activo y en algunos casos controlar la liberación (sólo en algunos casos porque depende del tipo de material empleado para el recubrimiento. Si utilizamos un material de recubrimiento que se degrade en 3 meses, se conseguiría un efecto de liberación sostenida).

**Tipos de micropartículas** (es el término general) que podemos encontrarnos, según su morfología y estructura interna:

- **Microcápsulas:** están formadas por una cubierta externa que rodea a un núcleo líquido o sólido, es un sistema reservorio
- **Microesfera:** cuya estructura es una matriz polimérica en la cual está incluido el principio activo, son sistemas matriciales.

Tienen en **común** que el tamaño de partícula es micrométrico. Y se distinguen en su morfología y estructura interna.

Las principales diferencias entre ellas son: las microesferas están compuestas por un sistema matricial donde el principio activo está incluido en la matriz, a diferencia de las microcápsulas que hay un material de recubrimiento que engloba al núcleo donde

está el principio activo.

El principio activo se puede encontrar tanto en las microesferas como en las microcápsulas pero, además de poder encontrarse **dentro** de la micropartícula, también se puede encontrar **adsorbido** en la superficie de la microcápsula. Esto determina la liberación: si no está adsorbido en la superficie la liberación será prolongada.

## 2. Aplicaciones en farmacia

Ventajas que nos ofrece la microencapsulación: tanto a nivel tecnológico como a nivel de confort.

### Tecnológicas:

- Permite estabilizar fármacos inestables frente a agentes externos (como por ejemplo las vitaminas, que se oxidan muy fácilmente).
- Transformación de líquidos en formas sólidas: mejor almacenaje y manipulación que líquidos. Este es el caso de los aceites esenciales.
- Incorporación de principios activos incompatibles en la misma forma farmacéutica. Si tenemos principios activos con distintas solubilidades y queremos disolver uno con el principio activo en el interior y otro en el exterior (adsorbido).

### Biofarmacéuticas y terapéuticas:

- Enmascarar olores y sabores
- Reducción del efecto irritante sobre la mucosa gástrica
- Control de la liberación del principio activo (sostenida, pulsos, dependiente de pH, etc. Es la aplicación más frecuente de la microencapsulación. En un principio no vamos a utilizar la microencapsulación para enmascarar un olor, pero si queremos que un principio activo sea de liberación retardada sí que recurrimos).

Las micropartículas pueden constituir por sí mismas una forma farmacéutica o bien ser acondicionadas en una forma farmacéutica secundaria. Esto depende de la vía de administración.

Principio activo	Objetivo	Presentación
Paracetamol	Enmascaramiento sabor	Comprimido
AAS	Enmascarar sabor, disminuir irritación gástrica,	Comprimido o cápsula

	liberación sostenida	
Bromocriptina	Liberación sostenida	Suspensión inyectable
Leuprorelina	Liberación sostenida	Suspensión inyectable
Dinitrato de isosorbida	Liberación sostenida	Cápsula

No se pueden administrar por vía intravenosa por el tamaño que tienen. Únicamente aquellas inferiores a 5 micras podrían inyectarse por vía intravenosa pero habría que controlar si las partículas se agregan (si se agregan forman un grumo que terminará en trombo).

### 3. Materiales de recubrimiento

Hasta hace 10 años no se disponía de los polímeros adecuados para poder administrar por vía parenteral. Podemos utilizar (los más representativos):

- **Grasas:** cera de carnauba, alcohol estearílico y ácido esteárico. Las lipasas gástricas son las responsables de la liberación.
- **Proteínas:** gelatina (primera proteína que se utilizó para el material de recubrimiento) y albúmina.
- **Polímeros** (son los que más se utilizan): son de tres tipos, **naturales** (alginato, dextrano, goma arábiga, quitosano), **semisintéticos** (derivados celulósicos) y  **sintéticos** (derivados acrílicos -presentan solubilidad en función del pH-, y los poliésteres -son biodegradables y no se podrán utilizar por vía parenteral; el que más se utiliza es el **ácido poliláctico-glicólico**, también conocido como PLGA. Se está utilizando contra el tratamiento de infarto de miocardio, también para tratamiento de cáncer y como antipsicótico)

### 4. Métodos de microencapsulación

Están patentados muchísimos métodos de microencapsulación. Conforme van apareciendo nuevos polímeros y nuevos principios activos van apareciendo nuevos métodos de microencapsulación. En 1950 se encapsuló el AAS y desde entonces los métodos han ido avanzando. Estudiamos los que más se utilizan a nivel industrial, los dos primeros son los más utilizados (coacervación y extracción-evaporación disolvente):

#### 4.1. Coacervación (separación de fases)

Está basada en la inducción de la **desolvatación parcial** del polímero que, a

continuación, se **deposita** en forma de gotículas de coacervado alrededor del medicamento que se va a encapsular. Está basada en la desolvatación parcial del polímero (hay muchas formas: cambio de pH, cambio de temperatura). Una vez que tenemos solvatos y el polímero se desolvate, se deposita alrededor y en forma de gotículas el principio activo y se formará la micropartícula.

Si lo estudiamos en más detalle: tenemos nuestro principio activo disperso en una solución en la que se ha dispersado el polímero. Se induce la coacervación y el polímero que tenemos disuelto forma unas gotículas. Éstas se depositan sobre el principio activo que teníamos disperso, a continuación esas gotas se van a fusionar/fundir alrededor del principio activo y se formará una capa recubierta dura por enfriamiento y adición de agentes reticulantes.

Dentro de la coacervación existen distintos métodos en función de la naturaleza de la fase en la que tengamos disuelto nuestro polímero: en fase acuosa o en fase orgánica.

La coacervación en **fase acuosa** se utiliza cuando queramos encapsular principios activos insolubles en agua. Utilizaremos polímeros que sean solubles en agua. En función de si utilizamos uno o más polímeros, se distinguen a su vez dos coacervaciones: la simple (si es 1) o compleja (si hay más).

La coacervación en **fase orgánica** se utiliza con principios activos solubles en agua e insolubles en disolventes orgánicos. Se utilizarán polímeros solubles en disolventes orgánicos.

#### **4.1.1. Coacervación simple**

Tenemos un solo polímero que es soluble en agua. Por ejemplo, la gelatina o el quitosano. Se induce la coacervación con la adición de un no-solvente miscible con el agua (como etanol o acetona) o adicionando sales (como el sulfato sódico y el sulfato amónico). Tenemos nuestro principio activo disuelto en agua disperso en una solución acuosa de gelatina. A continuación se produce la coacervación por adición de etanol y forma (la gelatina) unas gotas de gelatina alrededor del principio activo. Se reduce un poco la temperatura, lavaremos y filtraremos para eliminar los restos de etanol que no nos hacen falta. Por último, se endurece la cápsula adicionando un aldehído.

#### **4.1.2. Coacervación compleja**

Tenemos dos polímeros. Para inducir la coacervación necesitaremos 2 polímeros que presentan carga opuesta y de esta forma se van a atraer por las cargas electrostáticas. Se suele utilizar un polication/proteína (gelatina o albúmina) y un

polianión (como la goma arábica y el alginato).

Ocurre de manera espontánea cuando en un medio acuoso se mezclan dos o más polímeros que presentan carga opuesta, como consecuencia de la atracción electrostática que sufren. La inducción de la coacervación se produce por un cambio en el pH, por tanto, es muy importante tener controlado el pH en todo momento (la carga de la proteína puede variar), que la relación polianión/polianión sea adecuada.

Suponemos coacervación en **fase acuosa** y compleja: tenemos una disolución de (goma) acacia y por otro lado nuestro principio activo. Los mezclamos y se forma una suspensión. Mezclamos la suspensión con una disolución de gelatina y ajustamos el pH a 3.8 y se produce una reacción electrostática junto con la formación del coacervado. Se enfría un poco para que se fusionen las gotas y añadimos un agente reticulante.

Coacervación en **fase orgánica**: principio activo (paracetamol). se utilizan disolventes orgánicos como cloruro de metileno, acetato d etilo, ciclohexano. La inducción de la coacervación se produce por un cambio de temperatura, adición de un no-solvente del polímero y adición de un polímero incompatible.

Trabajamos con un polímero llamado etilcelulosa en ciclohexano (es soluble en ciclohexano a temperaturas superiores a la ambiente). Al polímero disuelto en ciclohexano a 80° se le añade el principio activo que es el paracetamol. La coacervación se induce por un enfriamiento gradual de la temperatura (de 80 a 20°) el polímero ya no es soluble y se forma el coacervado alrededor de las partículas del principio activo.

Ventajas: coacervación en fase acuosa (condiciones suaves de elaboración, utilización de agua como disolvente, utilización de polímeros no tóxicos). Coacervación en fase orgánica: es útil para fármacos solubles en agua.

Inconvenientes: se van a formar microcápsulas aglomeradas, presenta problemas de escalado industrial (a pequeña escala funciona pero a nivel industrial no tira) y puede haber toxicidad por parte de los disolventes orgánicos.

## 4.2. Extracción- evaporación disolvente

Se produce en el seno de una emulsión. El material de recubrimiento que utilizamos está disuelto en la fase interna. El principio activo estará disuelto o disperso en la fase interna y el tensioactivo estará siempre en la fase externa. Las micropartículas las obtendremos evaporando la fase interna de la emulsión. Por tanto, tendremos dos etapas: una que da lugar a la **emulsión** (emulsificación) y otra en la que

habrá que **evaporar la fase interna** (evaporación).

Si evaporamos la fase interna, el polímero precipita en forma de gota (tamaño superior al del principio activo).

A continuación vemos qué tipo de disolventes podemos usar. En este caso usamos una **emulsión no acuosa (O/O)**: la fase interna es la orgánica y la externa es oleosa. En una primera etapa preparamos la emulsión (junto con la fase interna se añade el polímero y el principio activo a encapsular) y junto con la fase externa oleosa (aceite) se añade un tensioactivo (lecitina). Se forma la emulsión O/O y se evapora el disolvente y por último, con objetivo de recuperar las micropartículas, se lava, se filtra y se liofiliza. Esto valdría para principios activos lipófilos.

En un segundo caso tenemos una emulsión de tipo **O/A**. En la fase interna tenemos el disolvente orgánico (con el polímero y el principio activo) y en la fase externa, que es acuosa, tendremos agua y el tensioactivo (alcohol polivinílico). Preparamos la emulsión (primera etapa) y evaporamos el disolvente y se formarán las micropartículas. Esto vale para principios activos lipófilos.

Si tenemos que encapsular un principio activo hidrosoluble, no podremos cambiar simplemente la emulsión a A/O porque tendríamos problemas para evaporar el agua. Lo que se hace es una triple emulsión (**A/O/A**): fase interna acuosa, dispersa dentro de una oleosa, y las dos anteriores dispersas en una segunda fase acuosa. De esta forma, podremos encapsular principios activos hidrofílicos. En primer lugar disolvemos el principio activo en agua y la mezclamos con el disolvente orgánico (forma una emulsión agua/aceite). Se añade la segunda fase de agua y el tensioactivo y se formaría la emulsión A/O/A. Se usan sobre todo para encapsular proteínas.

**Ventajas e inconvenientes** del método de evaporación-extracción del disolvente (en general): en función del tipo de emulsión que preparemos, podremos encapsular principio activo de cualquier solubilidad. Si preparamos una **O/A** podremos encapsular fármacos muy lipofílicos o solubles en disolventes apolares. si usamos una **O/O** podremos encapsular fármacos moderadamente lipofílicos o solubles en disolvente poco polares. Con la triple emulsión **A/O/A** podremos encapsular fármacos hidrosolubles (péptidos y proteínas).

El principal inconveniente es que en todos ellos se usan disolventes orgánicos: son tóxicos, aunque los evaporemos hay que comprobar muy bien que no queda ningún residuo.

### 4.3. Polimerización interfacial

También se produce en el seno de una emulsión pero es un poco distinto al

método anterior. En este caso se utilizan **monómeros** en vez de polímeros: uno soluble en la fase acuosa y el otro en la fase orgánica. De esta forma, cuando preparemos la emulsión. Ambos monómeros migran a la interfaz agua/aceite donde reaccionan en el momento de la microencapsulación. Únicamente se utilizan monómeros **acrílicos** (están dentro de los sintéticos).

#### 4.4. Gelificación iónica

La cubierta de las partículas tiene lugar por una reacción de gelificación iónica entre un **polisacárido** (alginato sódico) y un **ión de carga opuesta** (sal de calcio). La solución de alginato sódico entra en contacto con el cloruro cálcico y se forma la microcápsula. Se utilizan para encapsular células madre.

Ventajas: la microencapsulación siempre es en condiciones suaves. No hay soluciones orgánicas y no usamos calor.

Inconveniente: el tamaño de las micropartículas es de milímetros, generalmente se obtienen partículas porosas y la liberación del principio activo va a ser rápida.

#### 4.5. Atomización y atomización-congelación

La **pulverización** del material recubierto disuelto o fundido contiene el principio activo en una **cámara de evaporación** o enfriamiento. La cámara de evaporación tiene una parte superior por la que inyectamos la solución. A la vez tiene una entrada de aire caliente que hace que la solución salga en forma de aerosol. Estas gotas irán por una cámara de secado y da lugar a las micropartículas

Ventajas: es muy versátil (en cuanto a principios activos como a polímeros), podemos encapsular principios activos termolábiles e higroscópicos (el tiempo de contacto del principio activo con el aire caliente es muy bajo), tendremos bajos niveles de disolventes residuales (baja toxicidad), fácilmente transferible a escala industrial, condiciones asépticas.

Inconvenientes: coste elevado de utillaje, bajo rendimiento de producción (50%), porosidad de las partículas.

Se utiliza en la industria alimentaria para encapsular **colorantes**.

#### 4.6. Recubrimiento en lecho fluido

Requiere utillaje específico. Se **suspenden** pequeñas **partículas** de principio activo en un lecho de **aire**, al mismo tiempo que se **dispersa un agente de recubrimiento**. La cubierta se origina por evaporación del agente. La corriente de aire hace que las partículas estén girando constantemente y desde arriba dejamos caer el

material de recubrimiento.

Ventajas: podremos usar principio activo independientemente de sus propiedades fisicoquímicas, versatilidad del material de recubrimiento.

Inconvenientes: irregularidad de las partículas recubiertas (no son esféricas), no es suficiente un solo ciclo (requiere varios ciclos de recubrimiento para asegurar el recubrimiento de todas las micropartículas lo que se traduce en un mayor consumo de material de recubrimiento).

## 5. Caracterización de micropartículas

### 5.1. Características morfológicas, estructura interna y tamaño de partícula

En primer lugar hay que caracterizar la morfología. Esto se hace utilizando microscopía electrónica de barrido. Podemos observar si son esféricas o no (dependiendo del método, algunas partículas no eran esféricas) y si la superficie de la partícula es porosa o no (si no es porosa la liberación es más lenta).

El tamaño y la distribución de tamaños de las partículas (condiciona la vía de administración): se puede conocer por tamización, sedimentación, técnicas de difracción de láser (obtenemos una gráfica con forma de campana de Gauss y nos da el tamaño medio de partícula y la distribución de tamaños. Si la campana es muy puntiaguda quiere decir que la distribución de tamaños es bastante homogénea)

### 5.2. Rendimiento de su producción

Es una relación entre el peso de micropartículas y la cantidad de material (principio activo más polímero) que hemos utilizado para prepararlas:

$$\text{Rendimiento producción (\%)} = \frac{\text{Peso micropartículas}}{\text{Peso material}} \cdot 100$$

Esto tiene importancia desde el punto de vista económico: 50 microgramos = 300€

### 5.3. Eficacia de encapsulación y contenido en principio activo

$$\text{Contenido PA(\%)} = \frac{\text{Cantidad de pa encapsulado}}{\text{Peso inicial de microesferas}} \cdot 100$$

$$\text{Eficacia de encapsulación (\%)} = \frac{\text{Cantidad de pa encapsulado}}{\text{Cantidad teórica de pa}} \cdot 100$$

### 5.4. Estudio de liberación de la molécula activa

La liberación depende del principio activo que estemos microencapsulando, del material de recubrimiento y del tipo de micropartícula que hayamos obtenido (porosas,

con superficie no porosa).

Cuanto más rápido se degrada, más rápida es la liberación del principio activo. Generalmente se obtienen gráficas parecidas a las de perfusión IV (relaciona porcentaje liberado frente al tiempo).

### 5.5. Otros

- **Control de disolventes** orgánicos residuales.
- Estudio de las **interacciones** del principio activo con el material de recubrimiento. Determinará **cómo se libera** el principio activo.
- Vía **parenteral**: será necesario ensayos de esterilidad y apirogenicidad.
- Si son **comprimidos**: propiedades de flujo y resistencia a la compresión.

## 6. Criterios para la selección de los materiales de recubrimiento y del método de microencapsulación

Consideraciones para el **diseño de la microcápsula**:

Para seleccionar el mejor material de recubrimiento hay que fijarse en la vía de administración. Si administramos las partículas por vía oral hay que usar un material de recubrimiento que no se degrade con la mucosa gástrica. La vía de administración también nos va a determinar el tamaño de partícula (< 100 micras por vía subcutánea e intramuscular).

No existe un método único para todos los principios activos.

El objetivo principal de la microencapsulación es controlar de alguna manera el comportamiento del principio activo. Hay un gran componente económico (no es lo primero que se usa).

## TEMA 10: Filtración

### 1. Caracterización y objetivos del proceso de filtración

La filtración consiste en un proceso de **separación** y lo que pretendemos separar son **partículas sólidas de un fluido**. Con esto pretendemos 2 cosas: aislar materiales en suspensión o en forma precipitada (que lógicamente interesa que desaparezcan de la solución) o bien obtener líquidos que sean transparentes (tiene más interés desde el punto de vista de la tecnología farmacéutica). También se usa como técnica de esterilización para materiales termolábiles.

El medio poroso puede ser: filtro, lecho filtrante o medio filtrante. El residuo son sólidos que quedan retenidos, en conjunto, forman la torta (depósito que no es capaz de atravesar el filtro) en la superficie de filtro. El líquido que se va a filtrar es el efluente o líquido turbio, y el líquido que pasa se denomina filtrado.

**Características** que definen un filtro u otro:

- **Caudal:** se mide mediante la determinación del tiempo que tarda un determinado volumen en atravesar el sistema de filtración. Hay filtros que soportan un caudal mayor y otros que tienen menor caudal. El caudal aumenta al aumentar el número de poros y diámetro de los mismos. Sin embargo, el caudal es inversamente proporcional al espesor del filtro y viscosidad del líquido (a menor espesor, mayor caudal. Cuanto más viscoso es el material, tendré menor velocidad de filtrado y por tanto menor caudal).
- **Porosidad:** es la relación entre el volumen de los poros y el volumen total del filtro. No es lo mismo tener dos poros y de un tamaño de partícula grande, que 200 poros de un tamaño de partícula más pequeño. Depende del número de poros y del diámetro medio de los poros.
- **Superficie de filtración:** a mayor área específica de filtración, mayor será el caudal. Hace referencia a la superficie específica.
- **Límite de separación:** hace referencia a la dimensión de las partículas más pequeñas que el filtro puede retener.
- **Caudal o velocidad de flujo:** es el volumen de líquido que se filtra por unidad de tiempo (t). Si tenemos el flujo del líquido (J) y el área del filtro (A) podemos determinar el caudal (Q), siendo  $Q=J \cdot A$ . Se observa que a mayor área de filtro y mayor flujo, mayor será el caudal.
- **Coadyuvantes de la filtración:** son sustancias pulverulentas insolubles e inertes que se incorporan al fluido que se va a filtrar. Ej: talco, caolín, carbón vegetal.

## 2. Modalidades de filtración

Dependiendo del **tamaño del producto** a separar, existen 4 modalidades:

- Filtración convencional o **clarificante**: retiene partículas relativamente grandes (hasta 10 micras) y sirve para clarificar soluciones.
- **Microfiltración**: separa partículas pequeñas (entre 10 y 0.1 micras). Elimina las bacterias en inyectables intravenosos. Es una técnica muy utilizada para la administración por vía parenteral.
- **Ultrafiltración**: separación de macromoléculas de bajo peso molecular (0.2 y 0.002 micras). Se usa sobre todo en estudios de unión de fármacos a proteínas plasmáticas (se utiliza cuando queremos separar un compuesto que se ha unido a un fármaco).
- **Ósmosis inversa**: transferencia de disolvente a través de la membrana semipermeable (0.002-0.0003 micras). No pasan otras moléculas (sólo el agua). Se usa para separar iones de un fluido (desalinización de aguas).

### Mecanismos de retención de partículas

- **Cribado**: mecánico, partículas retenidas por tamaño mayor al del poro del filtro.
- **Adsorción**: partículas retenidas en canalículos del poro mediante distintas fuerzas (electrostáticas o de Van der Waals).
- **Formación de torta**: todos los materiales que se depositen de forma continua llegan a formar lo que hemos definido como torta. Una vez que se forma la torta, ésta actúa como lecho filtrante. Se produce como acción de los propios materiales al depositarse en el filtro. En otras palabras, la torta es la porquería que se va quedando en el filtro, simplemente por el hecho de que estás filtrando algo.

Según el mecanismo de retención se distinguen dos tipos de filtración: la filtración en profundidad y la filtración en superficie.

### 2.1. En profundidad

La diferencia fundamental entre la filtración en profundidad y la filtración en superficie es el mecanismo de retención. En la filtración en profundidad funcionan dos mecanismos que hemos visto: el **cribado** y la **adsorción**. Es una red porosa con canalículos en donde se retienen las partículas de mayor tamaño que el del poro.

Ventajas que tiene: no se da colmatación rápida (podemos filtrar un caudal grande sin que se obstruya o tapone) y poseen alta capacidad de retención (no siempre ocurre).

Desventajas: se puede adsorber líquido en el interior de estas membranas. Puede

ocurrir la cesión de impurezas al filtrado. Los microorganismos pueden ser retenidos con facilidad y contaminar el filtrado y lo más importante es que no tiene tamaño de poro definido. Cuando decimos que un tipo de filtro no tiene tamaño de poro definido NO significa que cuantitativamente no podamos trabajar en el intervalo que sabemos que es capaz de filtrar sino que el tamaño preciso del poro no está definido.

## 2.2. En superficie

En este caso el mecanismo de filtración es el **cribado** mediante **poros de tamaño definido**. En la actualidad se usan filtros de membranas (con un espesor de 100 a 150 micras). La filtración es sobre todo por cribado y en muy pequeña parte puede ocurrir por adsorción.

Se usan en microfiltración y ultrafiltración. Su eficacia depende de: las propiedades del flujo a tratar (composición y materiales, temperatura y volumen), y la permeabilidad de la membrana (viene condicionada por su morfología y por la porosidad).

Ventajas de filtros de membrana: tamaño de poro controlado-definido (retención prácticamente del 100%) (en profundidad el tamaño de poro NO está definido), no contamina la muestra por no poseer fibras (homogéneo), el tamaño de poro y la integridad son fáciles de determinar (mediante el ensayo del punto de burbuja: capaz de medir tanto el tamaño de poro como la integridad, es decir, si el filtro está roto o no), el filtro es de poco espesor (filtros delgados) y por tanto retienen muy poco líquido en su interior.

Desventajas: rápida colmatación (tienden a obstruirse con más facilidad)

## 3. Factores que afectan a la velocidad de filtración

### 3.1. Presión

Para que se produzca la filtración, debe existir una **diferencia de presiones** a ambos lados del lecho filtrante. El gradiente puede generarse por: gravedad, acción de fuerza centrífuga o por aplicación de una presión positiva (filtración a presión) o a presión negativa (filtración a vacío. Utilizada a nivel de laboratorio en prácticas de química).

Si aumentamos la presión, aumenta la velocidad de flujo. Pero si existe torta floculenta (gran cantidad), no existe aumento (de la velocidad de flujo) al aumentar la presión.

La velocidad de flujo es máxima en las etapas iniciales de la filtración,

independientemente de la presión, porque todavía no existe la torta.

En el caso de los sólidos, la velocidad de flujo es inversamente proporcional a la cantidad de tortas y a la cantidad de materiales en suspensión.

### 3.2. Filtro, área filtrante y viscosidad del medio

A mayor resistencia del filtro, menor velocidad de flujo. Ésta resistencia está condicionada por el material y características del filtro: a mayor porosidad y tamaño del poro, menor resistencia. El caudal del filtrado aumenta al aumentar el área de filtración (superficie de 10 cm<sup>2</sup> → velocidad mayor que si es de 5)

En cuanto a la viscosidad del medio: la viscosidad es inversamente proporcional al flujo. Podemos buscar estrategias para incrementar la fluidez (previo al proceso de filtración): utilizando disolventes, generalmente de baja viscosidad o aumentando la temperatura (en caso de soluciones oleosas, como el aceite, a mayor temperatura mayor fluidez). Lo anterior era en el caso de líquidos. En el caso de gases, una mayor temperatura supone una mayor viscosidad.

## 4. Requisitos de un sistema de filtración

Lo ideal es que todos los requisitos se cumplan. En la práctica no se cumplen todos:

- Un filtro debe tener un **elevado poder de retención** de partículas y microorganismos.
- Alta **resistencia mecánica y química** (que no se degrade por la presencia de un disolvente fuerte).
- **Facilidad de desprendimiento de la torta**: si se forma la torta la velocidad de filtración disminuye de forma importante. Cabe la posibilidad que a la par que se filtra, se vaya retirando la torta (si para quitar la torta hay que romper el filtro, el sistema no nos vale).
- Permitir un **volumen alto de filtración** antes de colmatación. Antes de que se obstruya debemos haber filtrado la mayor cantidad posible.
- **Elevado caudal** de filtración (volumen filtrado por unidad de tiempo) con mínima resistencia al flujo.
- No extracción de componentes del filtro durante filtración.
- Escasa o **nula capacidad de adsorción** de sustancias y componentes de bajo peso molecular.

## 5. Materiales filtrantes

### 5.1. Suelos

Los filtros sueltos son filtros de **algodón** y **lana de vidrio**. Es aconsejable en partículas muy grandes (se colocan los filtros en cuello de embudo).

## 5.2. Porosos

Se llaman de **vidrio fritado** (la ventaja de este vidrio es que posee una alta inercia química). Es una red rígida porosa con carga negativa.

## 5.3. Tejidos y membranas

Se utilizan **fibras naturales** (algodón) o **sintéticas** (nylon, teflón). Tejidos **metálicos** (rejillas): son resistentes a la colmatación pero no se utilizan mucho. Los principales tipos de materiales filtrantes son:

- **Fibras de celulosa**: retienen entre 0.6 y 55 micras (esto se denomina valor nominal de retención, lo vimos cuando estudiábamos la separación de sustancias). Son fibras y tejidos de algodón. El papel de celulosa tiene estructura de esponja.
- **Ésteres de celulosa**: permite trabajar a alta temperatura (máximo 80°C y tiene alto caudal). Generalmente son nitrocelulosas, de carácter hidrofílico y se pueden utilizar con disolventes orgánicos.
- **Fibras de polipropileno** (sintético): la ventaja fundamental es la gran resistencia mecánica, química y térmica. Son filtros, que ha diferencia de los ésteres de celulosa, son hidrófobos. El tamaño de poro está entre 25 y 80 micras.
- **Fibra de vidrio**: cabe la posibilidad de que haya cesión al filtrado de fragmentos de fibra (es una desventaja grande). Sin embargo, tiene elevada resistencia química, térmica y además es de bajo coste (más baratos que los de celulosa)
- **Filtros de Nylon-66**: es mejor que el algodón: se utiliza como material hidrofílico. La estabilidad máxima es de 80°C (por tanto no son filtros autoclavables) y no se puede utilizar como filtro a alta temperatura.
- **Polisulfona**: son materiales hidrofílicos y también tienen la posibilidad de filtrar un auto alto caudal. Son resistentes a altas temperaturas.
- **Difluoruro de polivinilideno** (PVDF): son de alto caudal y tienen gran compatibilidad química. Son hidrofílicos
- **Politetrafluoruro de etileno** (Teflón): son filtros hidrófobos (a diferencia del anterior). Se utilizan mucho en filtración de gases y soportan un intervalo de temperatura entre 100 y 260°C.
- **Policarbonato**: son hidrófilos y autoclavables (ventaja fundamental. Esto implica un procedimiento mucho más sencillo. Mientras se pueda usar autoclavado será la técnica de elección). Presentan gran homogeneidad en el tamaño del poro.

## 6. Ultrafiltración

La característica diferencial (con respecto a la filtración) de la ultrafiltración era la presencia de una **presión** que va entre 0.3 y 7 atmósferas. Las membranas específicas para ultrafiltración deben cumplir los siguientes requisitos: **membranas de un reducido espesor y permeables**. Generalmente de naturaleza polimérica y con poros muy pequeños.

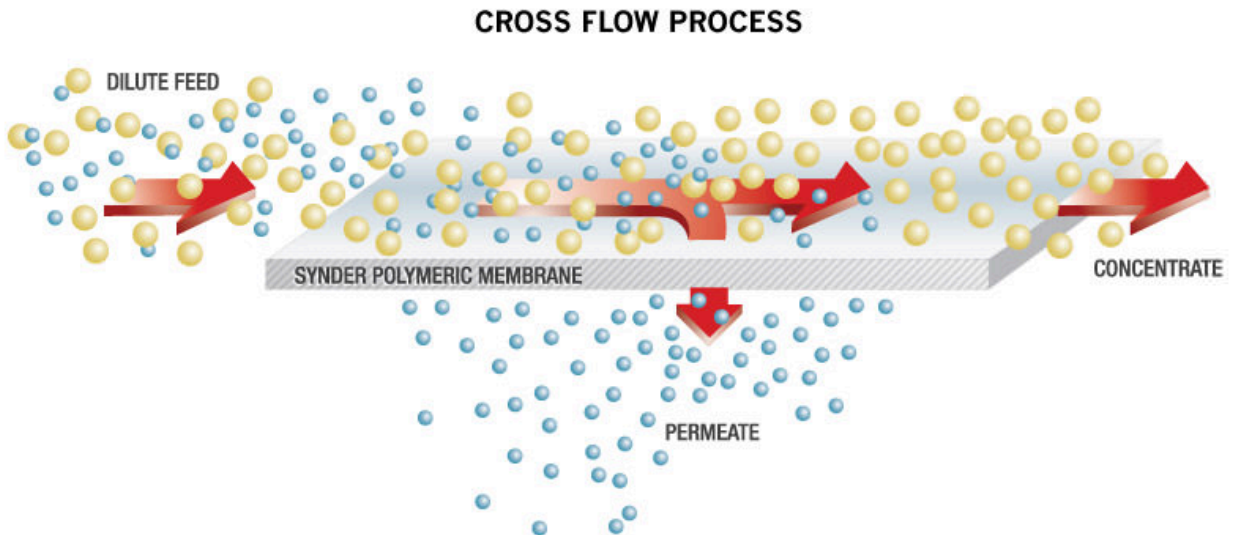
Nos **interesa el filtrado retenido** (a diferencia de la microfiltración que interesaba el filtrado).

Recordar los conceptos de intervalo de eficacia: rango comprendido entre los pesos moleculares mínimo y máximo de los solutos que, respectivamente, pasan y son retenidos por la membrana. Peso molecular nominal de corte: capacidad de la membrana para retener el 90% al menos de todas las moléculas de Pm mayor al establecido.

## 7. Filtración tangencial

Filtra de forma convencional, es decir, de tal manera que el fluido incida verticalmente (por la fuerza externa que sea). El fluido cursa paralelo sobre la membrana sin detenerse en ningún momento (se dice que es un proceso en continuo). El flujo final aumenta de forma considerable con respecto a la filtración convencional.

Filtración tangencial	Filtración convencional
Circulación <u>tangencial</u> del fluido	Flujo <u>vertical</u>
La filtración está afectada por un número mucho menor de factores	La velocidad de filtración se ve <u>afectada por muchos factores (densidad, viscosidad)</u>
Hay una posibilidad de que quede un <u>mínimo depósito</u> de producto en el filtro	Hay <u>mucha</u> más <u>torta</u> . Pérdida de eficacia por exceso de torta



## 8. Dispositivos de filtración

**Disposición** de los filtros a nivel industrial:

El equipo más simple para líquidos son unos **tanques con un fondo falso perforado**, sobre el cual se colocan los filtros que hemos descrito (Buchner a gran escala).

También cabe la posibilidad de usar **filtros prensa**, estos filtros filtran cantidades muy grandes con la idea de obtener un gran rendimiento de filtración

**Dispositivos** de filtración:

Fuerza impulsora	Laboratorio	Industrial
Gravedad	Embudos y filtros de tejidos	Equipos industriales (lechos granulares de partículas)
Vacío		
Presión		
Centrifugación		

## 9. Filtración de gases

El objetivo de esta filtración es **eliminar polvo o gérmenes** dispersos en un gas

(filtración de aire). Otra finalidad es **recuperar partículas** que pueden haber sido arrastradas en un proceso farmacotécnico (pueden liberarse al medio una serie de partículas que han podido ser arrastradas por ese proceso).

Se usan diferentes tipos de filtros de gases:

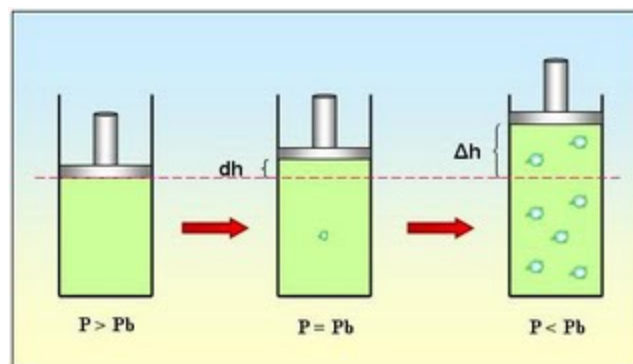
- **Marcos:** para eliminar las partículas de aire con celdas de material filtrante en los circuitos de ventilación.
- **Placas porosas** de vidrio o metal.
- **Mangas filtrantes:** para filtración de gases con alta proporción de sólidos. (cuando hay una gran cantidad de partículas sólidas en un gas).

## 10. Controles del proceso de filtración

Se rigen por distintos ensayos. Entre ellos:

### 10.1. Ensayos de integridad

El primer experimento para controlar la integridad es el ensayo de **punto de burbuja**, se define como la presión de aire que debe aplicarse sobre la membrana para desplazar el líquido hasta la aparición de burbujas. El punto de burbuja depende del radio del poro, de la tensión superficial y de la presión aplicada. Siendo  $r = 2 \cdot \text{tensión}_{\text{superficial}} \cdot \cos\left(\frac{\text{ángulo de contacto del líquido en la membrana}}{\text{presión aplicada}}\right)$ . El punto de burbuja es mayor a menor diámetro de poro. No es un ensayo indicado para filtros en profundidad. Los filtros en profundidad no poseen un tamaño de poro definido. Lo que nos permite comprobar este ensayo es tanto la integridad como el tamaño del poro.



Además del punto de burbuja, tenemos el **ensayo de difusión**. Se realiza si la superficie del filtro es muy grande (industria), donde el punto de burbuja es difícil de detectar. Consiste en aplicar cierta presión pero inferior al punto de burbuja, en este caso el filtro está humedecido. El aire fluye según la ley de difusión de Fick. Este ensayo evalúa la integridad y el tamaño de poro además de la filtración de altos

volúmenes.

### 10.2. Determinación del caudal

Permite la determinación del caudal (volumen de líquido que es capaz de atravesar el filtro sin romperlo) que da una idea de la porosidad y del tamaño del poro (tiene gran interés sobre todo a nivel industrial). También da una idea del tiempo invertido para que un determinado volumen de líquido atraviese el filtro.

### 10.3. Resistencia a la colmatación

Permite calcular el volumen máximo que la membrana puede filtrar sin obstruirse. Depende de la viscosidad del fluido, presión y cantidad de partículas en el medio (si partimos de un medio con alta carga de partículas en suspensión es muy probable que la colmatación ocurra antes).

### 10.4. Adsorción de componentes

Reducen la velocidad de filtración cuando obstruyen el filtro: como las proteínas (la cantidad de proteínas adsorbidas se calcula por diferencia entre la cantidad de proteína en el filtrado y en el fluido previo), moléculas de bajo peso molecular. Hay dos propiedades que condicionan el grado de adsorción: la naturaleza del compuesto y la interacción con la membrana.

### 10.5. Extraíbles de membrana

Los extraíbles de membrana son impurezas de la membrana que pueden pasar al filtrado y contaminarlo. Mide la limpieza de la membrana y la calidad del proceso (nunca deben pasar los extraíbles de membrana al filtrado). Hay dos tipos de ensayos: analíticos y toxicológicos. Dentro de los ensayos **analíticos** (cuantifican): análisis gravimétrico del residuo no volátil, espectrofotometría IR y cromatografía líquida. Los ensayos **toxicológicos** no permiten cuantificar componentes en el filtrado: test de mutagénesis, ensayos de citotoxicidad y ensayos de inocuidad de la USP.

## 11. Filtración esterilizante

Esta modalidad de filtración **retiene** incluso las **partículas vivas** muy pequeñas, como los microorganismos. Se realiza a través de un **filtro estéril** de diámetro nominal de poro de **0.22 micras** (o menos) que termina en un envase previamente esterilizado. Pueden ser **esterilizados en autoclave** (ventaja).

La principal aplicación es la producción de medicamentos que necesiten ser estériles, es el caso de inyectables, colirios, etc. Cuyo principio activo no puede ser sometido al calor, es decir, medicamentos estériles con principio activo termolábil.

Un filtro esterilizante debe cumplir las condiciones del punto 10 más las que a

continuación se citan:

- No debe ceder partículas a la disolución.
- Debe ser compatible desde el punto de vista fisicoquímico con el producto a filtrar.
- No debe reaccionar con el principio activo ni con los excipientes del medicamento.
- Ni aportar pirógenos a la disolución.

Objetivo: el líquido a filtrar debe contener la mínima carga biológica posible y el proceso debe efectuarse de forma continua y rápida.

## 12. Criterios de selección del sistema de filtración

¿De qué depende el elegir un sistema de filtración u otro?:

- Volumen del fluido que se va a filtrar (en laboratorio o en industria)
- Fuerza impulsora (gravedad, vacío, fuerza centrífuga)
- Grado de separación (micro o ultrafiltración)
- Producto que se desea (filtrado o retenido)
- Tipo de operación o procedimiento (continuo o discontinuo).
- La filtración mediante **presión positiva** sobre el lecho filtrante permite obtener un **volumen** de filtrado **mayor** que si se aplica vacío.
- Cuando filtramos gases el filtro es hidrófobo. Cuando es una solución acuosa el filtro es hidrófilo.
- El medio filtrante debe ser compatible con el fluido.
- Si el filtro debe esterilizarse, se debe comprobar la resistencia térmica.
- En caso de que tenga volúmenes muy grandes, la filtración se realiza con presión con gases inertes de N<sub>2</sub>. Si es con volumen pequeño: vacío o presión con jeringas.
- Retención de partículas: filtración estéril (tamaño de poro menor o igual a 0.2 micras). Si la retención es grande se utiliza un mayor tamaño de poro.

## TEMA 11: Secado y liofilización

La desecación es una operación farmacéutica básica cuyo objetivo es la **eliminación** total o parcial de la **humedad** que posee un cuerpo sólido, con el fin de aumentar la estabilidad (sin agua no hay contaminación microbiana), mejorar las propiedades reológicas (al aumentar la humedad disminuyen las propiedades reológicas) y facilitar el manejo. La idea es separar el líquido contenido en un gas, líquido o sólido.

### 1. Teoría del secado

La **DESECACIÓN** es la **transferencia de vapor desde un sólido húmedo al gas** que lo rodea en función de la presión de vapor ( $P_v$ ) del agua del sólido (normalmente un sólido siempre tiene cierta humedad), del contenido en humedad del aire y del aporte de energía. 3 situaciones:

- **$P_v \text{ sólido} > P_v \text{ aire}$** : se producirá la evaporación y el secado consiguiente hasta que ambas presiones se igualen.
- **$P_v \text{ sólido} < P_v \text{ aire}$** : la transferencia de vapor se produce desde la atmósfera al sólido y como consecuencia, éste adquirirá una mayor humedad.
- **$P_v \text{ sólido} = P_v \text{ aire}$** : cuando las dos presiones son iguales, el equilibrio no se altera hasta que se modifiquen las condiciones de cualquiera de las dos fases.

De estas tres situaciones se deduce que la desecación depende de la humedad de la atmósfera que rodea al sólido, de la humedad propia del sólido y del aporte de energía.

La **HIGROMETRÍA** estudia la humedad del aire (relación entre balances de materia y energía en mezclas vapor de agua - aire). Esto nos lleva a la necesidad de estudiar el estado de humedad, o estado higrométrico del aire.

Existen 4 **MÉTODOS** para medir la humedad: gravimétrico, punto de rocío, higrómetro y método de temperatura húmeda y seca.

- Método **gravimétrico**. Es el método más preciso para medir la humedad en la que una cantidad conocida de aire se hace pasar por una cantidad conocida de producto químico absorbente de humedad. Seguidamente se mide el incremento del peso de la sustancia.
- Método de la **temperatura húmeda y seca**: la temperatura húmeda se mide mediante un termómetro recubierto por una funda porosa que está humedecida por agua (este agua se evapora continuamente). Esta evaporación ocasiona una

disminución en la temperatura, que será proporcional a la evaporación e inversamente proporcional a la cantidad de humedad existente en la atmósfera.

- Método del **punto de rocío**: una superficie metálica pulida provista de un termómetro se enfría por aspiración de aire. Se registra la temperatura a la cual empieza a formar niebla y la temperatura a la cual desaparece tras calentar. La media de ambas temperaturas se considera el punto de rocío.
- Medida mediante **higrómetro**: Este instrumento utiliza ciertos materiales cuyas propiedades cambian en contacto con el aire a diferentes humedades relativas. El higrómetro metálico utiliza pelo, fibra de madera o plástico, los cuales se expanden o contraen en función de los cambios de humedad. Los eléctricos utilizan el cambio en la resistencia eléctrica de materiales que absorben humedad.

## 2. Humedad del aire

La **humedad** es la cantidad de agua que contiene una sustancia a unas condiciones determinadas de temperatura, presión y humedad.

La humedad **de saturación** es la máxima cantidad de vapor de agua que se puede contener.

La humedad **relativa** es la relación entre la cantidad de vapor que contiene una unidad de masa de aire y la que contendría si estuviese saturado (depende de la temperatura)

Temperatura	Contenido en humedad
10	9.39
15	12.70
20	17
40	30
50	95

### 2.1. Comportamiento de un sólido frente a la humedad

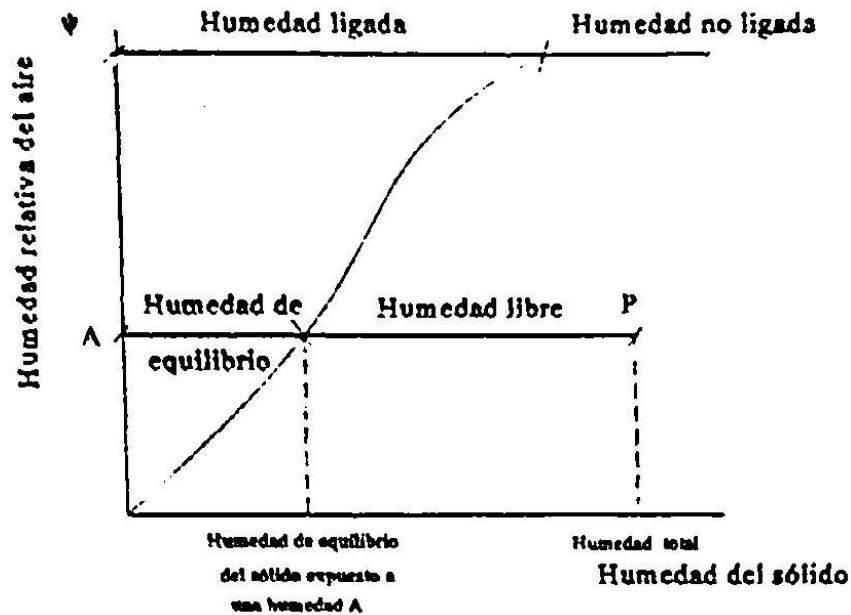
Existen dos tipos de sólidos, los solubles y los insolubles. Los **SOLUBLES** absorben agua del ambiente (hasta que las presiones de vapor se igualen) y se disuelven en ella. Los insolubles no se disuelven en el agua ambiental.

A su vez, los **INSOLUBLES** se dividen en dos: los cuerpos **húmedos**, que ceden agua al aire seco que los rodea hasta alcanzar la humedad de equilibrio (la tensión de vapor de agua superficial es igual a la del agua a la misma temperatura); y los **higroscópicos**, que tienden a absorber agua del aire húmedo que los rodea hasta alcanzar su humedad de equilibrio (presenta una tensión de vapor de agua menor que la del agua a la misma temperatura).

El agua que puede perder un cuerpo hasta alcanzar el equilibrio se denomina **humedad libre**. El sólido higroscópico tiene menos agua de la que tendría en el equilibrio (capta humedad hasta que llega al equilibrio). Para entender el estudio de la interacción de los cuerpos sólidos con la humedad es necesario definir una serie de magnitudes:

- Humedad **total**: el peso de agua incorporada en la unidad de masa del sólido seco
- Humedad de **equilibrio**: aquella que se alcanza cuando se igualan las presiones de vapor del sólido con la del aire.
- Humedad **libre**: es la cantidad de humedad que puede perder un sólido tras el contacto suficientemente prolongado con el aire. La humedad libre es la diferencia entre la humedad total y la humedad en equilibrio.
- Agua o humedad **ligada**: agua adsorbida en forma líquida pero atrapada en los capilares del sólido por la tensión superficial. No se pierde fácilmente por evaporación. Es la humedad mínima del sólido para que deje de comportarse como higroscópico.

Para desplazarse hacia la izquierda en la gráfica hay que secar el cuerpo, pero hay un problema (que es el envasado: hay que asegurarse que el producto envasado se mantiene a lo largo del tiempo) así que es mejor bajar la humedad ambiente.



### 3. Dinámica del secado

En el secado existen siempre dos procesos simultáneos: una **transferencia de materia** (eliminación de agua en forma de vapor) y transferencia de **energía** (eliminación en forma de calor - variamos la temperatura).

La **temperatura** se **varía** de tres formas: por **conducción** (por contacto directo, sin intercambio de materia, por el que el calor fluye desde un cuerpo a mayor temperatura a otro de menor temperatura que está en contacto con el primero), **convección** (transferencia de calor que se caracteriza porque se produce por medio de un fluido -líquido o gas- que transporta el calor entre zonas con diferentes temperaturas), **radiación** (transferencia de calor por ondas electromagnéticas).

#### 3.1. Proceso de desecación

Las condiciones iniciales del material determinan que exista suficiente agua sobre la superficie del mismo para saturar el aire que la rodea. En este caso, la **velocidad de secado** es gobernada exclusivamente por la velocidad con que el vapor de agua atraviesa por difusión la capa de líquido que rodea al sólido. El proceso de desecación tiene 4 fases:

- **Inducción** (A-B): puede no existir (es muy rápido). Metemos en el equipo de secado el producto hasta que se equilibra con el ambiente (ajuste de la temperatura). Es una fase corta y la humedad decrece poco a poco.
- **Periodo antecrítico**: (B-C): lo más característico es la disminución constante de

la humedad y por tanto la velocidad de secado es constante. Es una línea recta (representando velocidad de secado frente a humedad remanente del sólido).

- **Punto crítico (C):** todo el agua de la superficie se ha evaporado. A partir de este punto la velocidad de secado varía y la temperatura empieza a subir.
- **Periodo postcrítico (C-D-E):** disminuye la velocidad de secado. Formación de costras superficiales, aumento de la temperatura del sólido y finalmente se pueden dar productos de carbonización. La velocidad de secado llegará a 0 cuando no haya agua disponible.

A modo de resumen se puede dividir en dos fases: la fase correspondiente al tramo BC en la que la velocidad de secado es constante y la fase correspondiente al tramo CD en la que la velocidad de secado es decreciente y tiene dos períodos: el primero se corresponde con la fase de disminución lineal de la velocidad de secado y el segundo con la disminución no lineal.

## 4. Equipos de secado

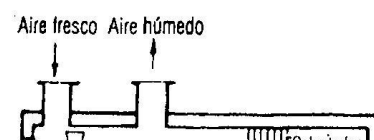
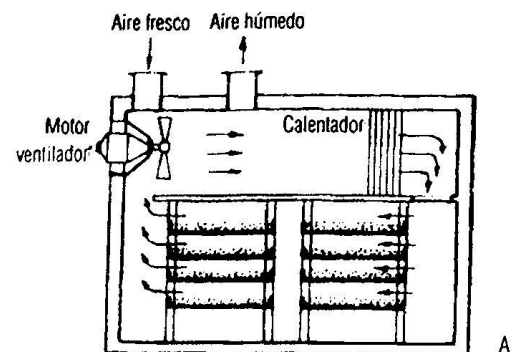
Se clasifican según el material a desecar y según la transferencia energética.

- En función de la **transferencia**: conducción, convección y radiación.
- En función del **material**: estático (en el que no hay movimiento de las partículas, es el caso del sistema de lecho estático) y dinámico (sistema de lecho en movimiento, sistema de lecho fluido y sistema de neumáticos).

Cuando los secaderos son clasificados de acuerdo con el material que se va a desecar, el criterio principal es la presencia o ausencia de agitación de dicho material. Así, un secador que produce excesiva agitación está contraindicado cuando el material es friable y está sujeto a roces. Por el contrario, si no importa que pueda pulverizarse el producto que se va a desecar, entonces el tiempo de desecación se puede reducir y el proceso se puede realizar más eficazmente utilizando un secador que produzca intensa agitación durante el ciclo de secado.

### 4.1. Sistemas estáticos

Son sistemas muy usados porque son muy sencillos. Son sistemas en los cuales **no hay movimiento relativo entre las partículas** del sólido que está siendo desecado, aunque podría haber **movimiento del volumen total de masa** en desecación. Por tanto, sólo una fracción del número total de partículas está directamente expuesta a las fuentes de calor. La superficie de



exposición puede incrementarse disminuyendo el espesor del lecho y permitiendo que el aire de secado fluya a través de él.

Los más comunes son los **armarios de secado** (imagen de la derecha), en ocasiones las bandejas se perforan para favorecer el contacto entre el aire y el sólido. El problema es que el tamaño del lote suele ser pequeño (necesitaríamos armarios muy grandes para hacerlo a nivel industrial. El aporte de calor se puede realizar por convección y por conducción.

Los secaderos de **bandas sin fin** constituyen una mejora de los túneles de secado, ya que realmente son equipos continuos. Las vagonetas individuales del túnel son reemplazadas por una cinta sin fin, perforada o no. El material no tiene otro movimiento que el que le comunica la banda, y la circulación de aire puede hacerse en equicorriente o contracorriente.

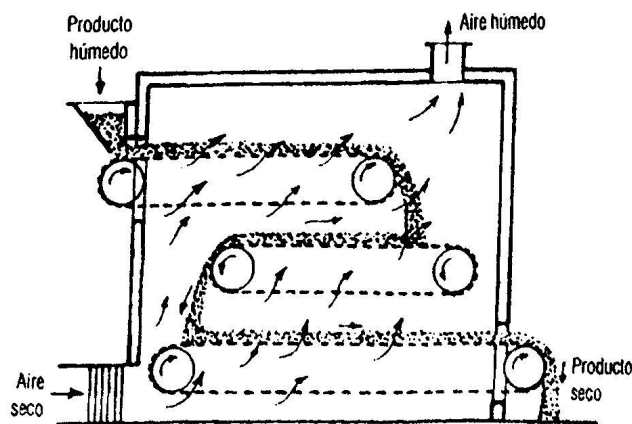


FIGURA 8.9. Esquema de un secadero de bandas sin fin.

Ventajas	Inconvenientes
Procedimiento <b>simple</b>	Proceso <b>lento</b>
Utilizable a <b>pequeña escala</b>	Transferencia de calor <b>poco eficiente</b>
Equipo <b>económico</b>	Proceso <b>no</b> aplicable a materiales <b>termolábiles</b>
<b>No hay pérdidas de producto</b> a desecar (importante)	Posibilidad de migración de componentes solubles en el disolvente a eliminar
<b>Versatilidad</b> en la transferencia de calor por conducción (placa calefactadas),	

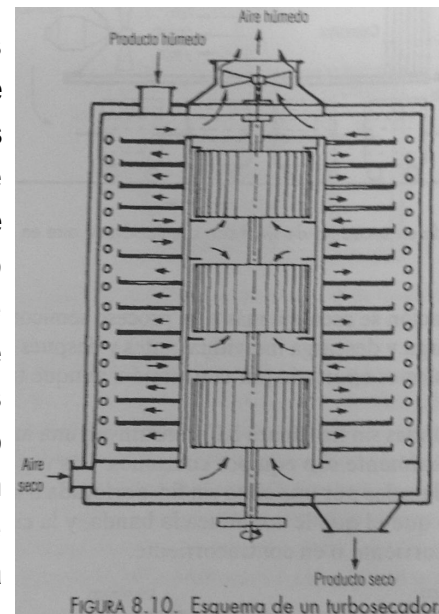
convección (aire caliente) y radiación (IR o microondas). Con esto conseguimos aumentar la velocidad del secado. Para calentar a microondas el material debe tener momento dipolar (el agua tiene).

## 4.2. Sistemas dinámicos

### 4.2.1. Sistemas de lecho en movimiento

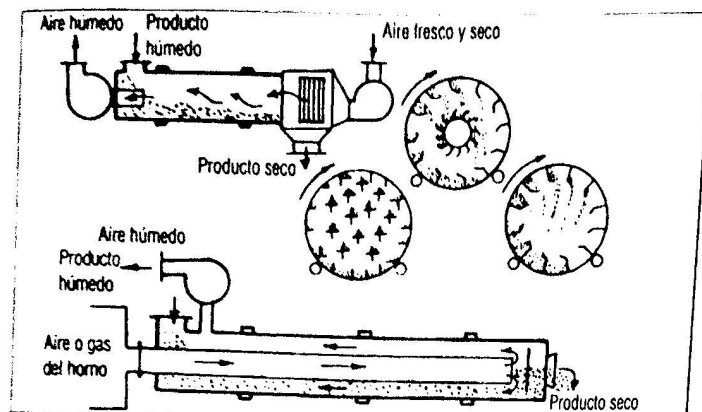
Son sistemas en los cuales las partículas que se van a desecar están parcialmente separadas, fluyendo unas sobre otras. El movimiento de las partículas puede ser debido a su gravedad o agitación mecánica. La separación resultante de las partículas y la exposición continua de nuevas superficies permiten una transferencia de masa y calor más rápida que en los secaderos de lecho estático.

**Turbosecadores.** La idea es similar a los estáticos pero aplicando movimiento a las partículas. También se denominan secaderos de platos o pisos. Están formados por una serie de bandejas circulares sujetas a un eje vertical. La alimentación entra por la parte superior y cae de plato en plato a través de aberturas que cada uno lleva dispuestas de tal forma que en su descenso sigue una trayectoria helicoidal. El paso de producto se consigue mediante unos brazos rascadores fijos (dependiendo del modelo pueden rotar o no). El aire frío entra por la parte inferior y sale por la parte superior. En este caso lo que hacemos es mejorar la velocidad de secado moviendo todo el producto. Esto evita la aparición de costras.



### Cilindros secadores.

Tenemos un cilindro que se mueve y pasa aire por dentro del cilindro. A medida que pasa el aire por dentro del cilindro, el producto se va secando. El funcionamiento es continuo y contracorriente. Los gases calientes entran por el



extremo inferior.

### 4.3. Sistemas de lecho fluido

Son sistemas en los cuales las partículas sólidas son parcialmente suspendidas en un flujo de gas que se mueve de forma ascendente. Las partículas alzadas caen al azar, por lo que la mezcla sólido-gas resultante actúa como un líquido hirviente. El contacto sólido-gas es excelente, con lo que la transferencia de masa y calor resulta mejor que en los dos métodos anteriores (sistema de lecho en movimiento y sistema de lecho estático).

Son los más importantes. En estos casos tenemos un gas que fluye hacia arriba a través de un lecho de partículas. El sólido, por tanto, está parcialmente suspendido (estos sólidos se llaman sólidos fluidizados). Hay dos tipos: verticales y horizontales.

Tienen muchas aplicaciones: se usa a nivel industrial para la desecación, granulación y recubrimiento de pequeñas partículas (equipos muy versátiles). También se usan para productos de difícil manipulación (combinación vacío más lecho fluido).

El flujo de aire es producido por un ventilador. Seguidamente, el aire es calentado a la temperatura apropiada en un calentador de aire, fluyendo hacia arriba a través del material húmedo, el cual está situado en una cámara de desecación encajada a un soporte con el fondo agujereado. La velocidad de flujo del aire se ajusta por medio de un humectador. En la parte superior de la cámara de desecación se coloca una bolsa colectora filtrante para evitar que se escapen las partículas finas. En la parte superior de la cámara de secado hay un sistema en spray (sirve para recubrir y granular los sólidos).

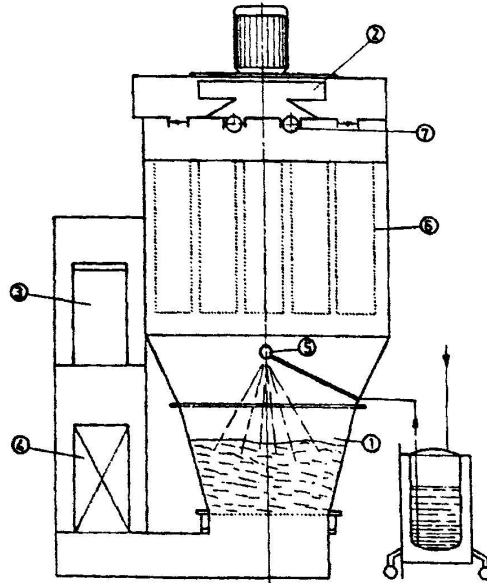


FIGURA 8.12. Desecador granulador de lecho fluido: 1) cámara del producto, 2) ventilador, 3) pre-filtro del aire, 4) calentador del aire, 5) sistema spray, 6) bolsas de filtro, y 7) sistema de control de aire.

Siempre que granulas o microencapsulas necesitas un solvente, que va en este sistema en spray. Por ejemplo en el caso de microencapsulación, el polímero de recubrimiento iría en el spray.

Ventajas	Inconvenientes
Transferencia muy eficiente entre la masa y el calor: velocidad de secado elevada y tiempo del proceso corto.	Se puede producir desgaste excesivo de algunos materiales con generación de mucho polvo.
Se minimiza el choque de calor sobre los materiales termolábiles. Se puede secar a baja temperatura.	Las partículas finas pueden migrar y deben ser recogidas en los filtros.
Secado homogéneo.	El movimiento energético puede inducir la aparición de cargas eléctricas.
Se produce cierto desgaste que da lugar a un producto más esférico y de mayor fluidez.	
El movimiento libre de cada partícula minimiza el riesgo de migración de componentes hidrosolubles.	

#### 4.4. Sistemas neumáticos

Difiere de muchos otros secadores en que sólo puede manipular materiales fluidos. Funciona mediante la dispersión del fluido en gotas muy finas en el seno de un gas caliente en circulación en el mismo sentido o en contracorriente. Las gotas se evaporan rápidamente antes de alcanzar la pared de la cámara de desecación.

Son sistemas en los cuales las partículas que se van a desecar son preparadas y transportadas en un flujo de gas a alta velocidad. Los sistemas neumáticos son mejores que los sistemas de lecho fluido porque en ellos no hay canalización o corto circuito de flujo del gas a través del lecho de partículas. Puesto que cada partícula es completamente rodeada por una envuelta de gas desecante, la transferencia de masa y calor es extremadamente rápida, por lo que los tiempos de secado son cortos.

Secado por atomización (**spray dryer**): es un secadero para materiales fluidos. En este caso no secamos una masa, un sólido pulverulento, etc, aquí metemos un **líquido**. Este líquido se dispersa en gotas finas en el seno de un gas caliente (como un spray). Con esto obtenemos partículas con forma esférica y hueca, a veces con un pequeño orificio, fragmentadas, con salientes, etc. El equipo es similar al anterior:

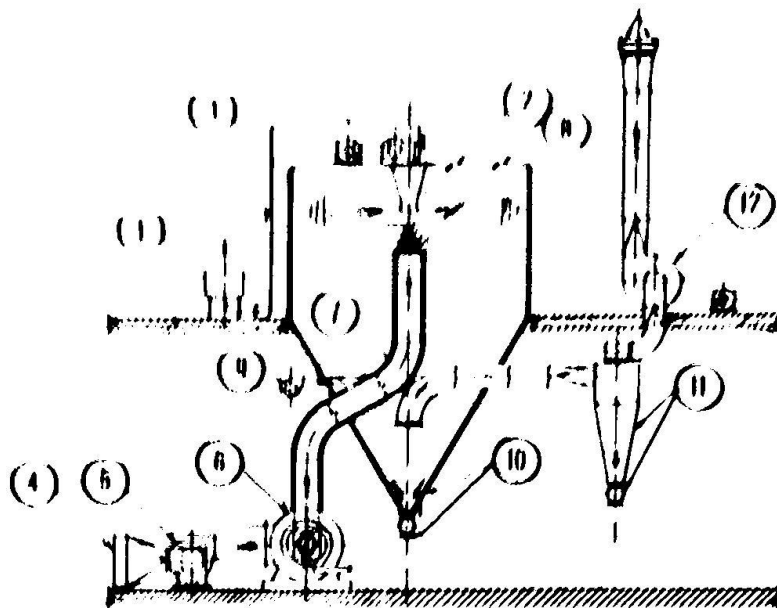


FIGURA 8.15. Secadero por nebulización: 1) tanque de alimentación, 2) atomizador centrífugo, 3) cámara de desecación, 4) filtro de aire, 5) ventilador, 6) calentador de aire, 7) conducto, 8) dispersador de aire ajustable, 9) ventilador de aire frío, 10) cámara del producto, 11) colector del producto, y 12) ventilador.

Ventajas	Inconvenientes
----------	----------------

Gran superficie para transferencia de calor y masa: evaporación muy <b>rápida</b>	Equipos <b>caros</b> y voluminosos: requiere de instalaciones grandes.
La <b>temperatura</b> de las partículas se mantiene <b>baja</b> . Producto resultante de forma esférica y con gran fluidez	<b>Baja eficiencia</b> térmica: el aire debe estar muy caliente para evitar la condensación del disolvente.
Producto resultante con elevada densidad aparente y rápida velocidad de disolución	Se usan grandes volúmenes de aire caliente que, en parte, no contribuye al secado
Interesante para productos <b>termolábiles</b> (se aplica muy poco calor)	Difícil limpieza y validación.

#### 4.5. Microondas

Se utiliza para el secado de sólidos. Es interesante porque supone un gran ahorro de energía. La aplicación de la energía microondas para el secado de sólidos representa una particular desviación de los medios convencionales de secado: en lugar de aplicar calor externamente a un material, la energía en forma de microondas es convertida en calor interno por interacción con el material.

Los secadores microondas industriales más frecuentes son del tipo lecho en continuo y estático, acoplado a flujo de aire caliente. El secado por microondas puede ser usado para el secado de materiales farmacéuticos a temperaturas ambiente bajas, evitando temperaturas de superficie altas, endurecimientos y migración de soluto. El secado a vacío y a temperatura moderada se usa para materiales termolábiles (enzimas, proteínas, vitaminas).

Ventajas	Inconvenientes
Podemos secar más <b>rápido</b> a <b>baja temperatura</b>	Se aplica a <b>lotes pequeños</b>
<b>Elevada eficacia térmica</b>	<b>No se puede trabajar en continuo</b>
El producto a desecar está <b>inmóvil</b> : no hay pérdida por fricción	En usos industriales: necesaria <b>protección</b> del operario frente a las radiaciones
Calentamiento <b>uniforme</b> : baja migración de solutos	Únicamente se pueden calentar <b>moléculas que presenten constante dieléctrica</b> (como el agua)

Equipo de elevada eficiencia y <b>barato</b>
--

## 5. Liofilización

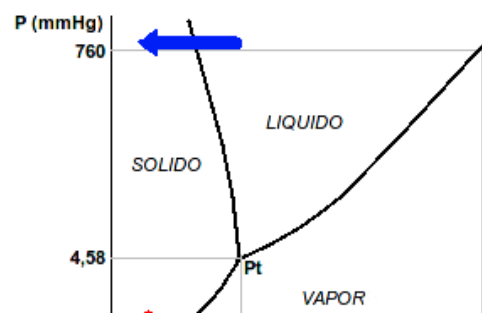
Es un proceso de secado pero se diferencia en que en la desecación eliminábamos el agua (aplicando energía) y en la liofilización se **elimina el agua** pero mediante **congelación** y posterior **sublimación** del hielo formado.

La forma de trabajar es diferente a la que se ha visto hasta ahora. Es interesante porque permite **conservar** de forma **estable** (no hay reacciones, ni agua ni crecimiento bacteriano) los liofilizados (productos). Para fármacos normales (ibuprofeno, paracetamol) no es tan interesante (son más o menos estables y no dan problemas), son fáciles de administrar, etc. Sin embargo existen otros productos más complicados como por ejemplo las proteínas (si las sometemos a una fuente de calor se desnaturalizan y en la liofilización esto no pasa).

Ventajas	Inconvenientes
<b>Baja temperatura</b>	<b>Lento</b>
<b>Pérdidas mínimas</b> de constituyentes	Mucho <b>gasto</b> energético (están operativos todo el tiempo, solo se utilizan cuando realmente aporta una mejora. En el caso de proteínas es interesante porque si la proteína no está liofilizada se degradaría)
Producto final poroso y ligero	<b>Caro</b>
<b>Solubilidad rápida</b> y completa (tiene el mismo volumen pero sin agua)	
<b>No</b> se producen <b>contaminaciones</b> microbiológicas <b>ni</b> <b>degradación</b> enzimática (porque se ha retirado el agua)	
<b>No</b> hay <b>oxidación</b>	

### 5.1. Conceptos básicos

Diagramas de fases: a la derecha está el vapor, arriba el líquido y a la izquierda el sólido. Hasta ahora nosotros nos movíamos hacia la



derecha en la gráfica (de sólido a vapor) y ahora pasamos de líquido a sólido (hacia la izquierda), disminuyendo la presión por debajo del punto triple (esto significa temperaturas menores de 0 y presiones muy bajas).

**Descenso crioscópico y temperatura de eutexia:** si queremos congelar agua, la temperatura de congelación es 0. Si hacemos un sistema que contiene agua y sal, el sistema tiene dos componentes: primero se congela el agua, esto hace que la solución salina está siendo desplazada (se concentra porque está en menos volumen de agua). Necesitamos aplicar más temperatura para congelar toda la muestra. La temperatura a la que toda la masa está congelada es la temperatura de eutexia (100% de la masa se encuentra congelada). A medida que añadimos más componentes al sistema, la temperatura va variando (hay que conocerla).

## 5.2. Proceso

Como ya se ha indicado, la liofilización es la desecación efectuada a baja temperatura de un producto previamente congelado, lográndose la sublimación del hielo bajo vacío. Es, por tanto, el paso directo de hielo a gas, sin que en ningún momento aparezca el agua en su estado líquido.

Tiene tres fases: la primera es la **CONGELACIÓN** (partimos de un producto congelado al que se le extrae el agua). El proceso debe ser muy rápido, si la congelamos poco a poco aparecen cristales de hielo muy pequeños (deben ser grandes). Para evitar problemas hay que congelar a 20 grados menos que la temperatura eutexia (si la temperatura de eutexia de una muestra es -60, habría que bajar la temperatura hasta -80 como mínimo). Importante tener en cuenta la disposición de la muestra (disponerla de forma que la superficie sea la mayor). Si tenemos viales hay que congelarlos inclinados para aumentar la superficie. Si tenemos una bandeja tendrá que tener 2 cm de espesor.

Importante tener en cuenta varios factores: cantidad y naturaleza del producto (viales o bandejas, pastas o masas), concentración (influye en temperatura de eutexia, a mayor concentración mayor temperatura) y el acondicionamiento. Con esto podemos decir el tiempo y la temperatura que necesitamos para que se lleve a cabo el proceso de liofilización.

La siguiente fase es la **DESECACIÓN PRIMARIA**.

Partiendo de un producto ya congelado, se procede seguidamente a su liofilización por sublimación con hielo. Intentamos sublimar todo el agua de la muestra (proceso inicial) en la que eliminamos todo el agua de la muestra. Esto se hace aportando calor y aplicando vacío, esto hace que en el diagrama de fases: si aplicamos

vacío bajamos hacia abajo en la gráfica (verticalmente) pero por mucho que bajemos la presión es difícil convertir el hielo a vapor, por eso hay que aplicar calor (no se sube por encima de 20°C, hay que aumentar la temperatura lo justo para superar el equilibrio de las fases sólido-vapor). Si pasamos por encima del punto triple aparecerá agua (no interesa, mantener la presión siempre baja). Hay que tener mucho cuidado porque si el proceso de liofilizado no se ha llevado a cabo bien, perdemos la muestra.

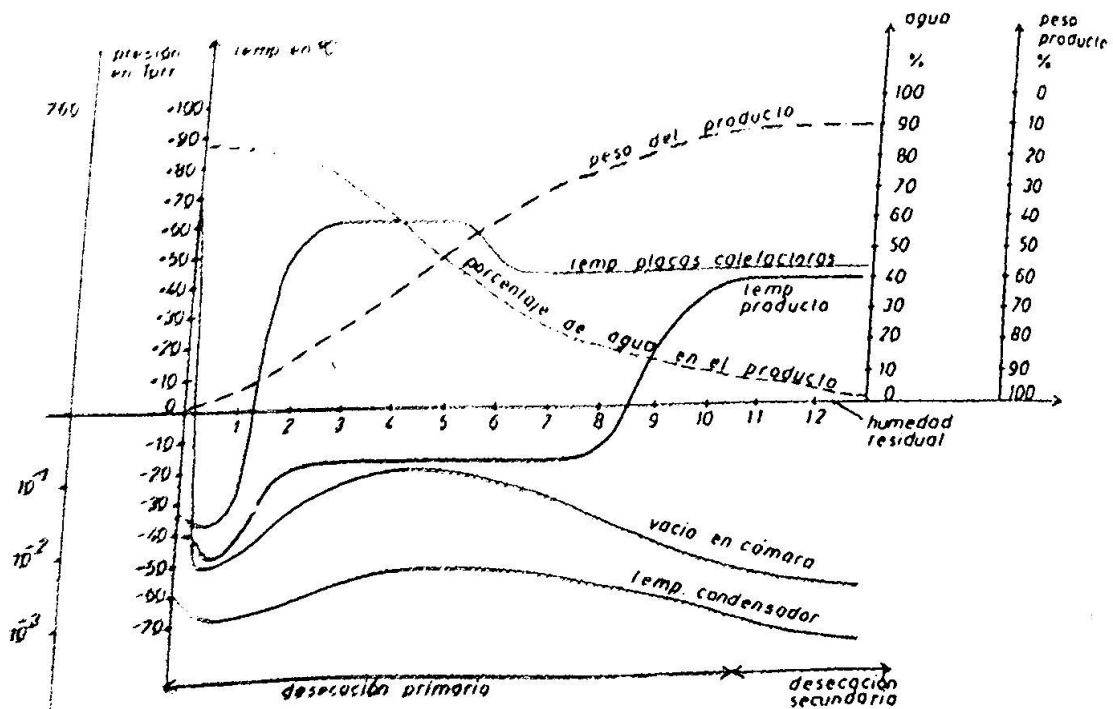


FIGURA 8.20. Curva de liofilización (las temperaturas y vacíos se representan en ordenadas, y los tiempos, en abscisas).

La última etapa es la **DESECACIÓN SECUNDARIA**.

No hemos eliminado el agua dentro del producto (solo la hemos evaporado). Lo que hacemos es eleva la temperatura del producto para eliminar el agua residual. Esto se lleva a cabo en vacío.

En la fase de congelación disminuye la temperatura pero no variamos la presión. Cuando baja la presión es cuando empieza la fase de desecación primaria, en esta fase hay que aplicar temperatura porque la sublimación es un proceso endotérmico, y además hay que aplicar vacío. La temperatura en esta fase se mantiene estable a lo largo del tiempo pero el producto sigue estando congelado (hasta que pasan 15 mins aprox). La desecación primaria termina cuando aumenta la presión y temperatura. La liofilización termina después de la desecación secundaria, justo en el momento en el

que la presión es constante (no hay nada de agua para extraer, la presión no varía en todo el sistema).

El equipo de liofilización: está formado por una cámara, un condensador, un grupo de vacío (elimina el vapor), compresor frigorífico y un grupo calefactor.



### 5.3. Acondicionamiento

El acondicionamiento es necesario ya que son productos que no pueden estar en contacto con el aire. Para evitar el aire se utilizan **viales o ampollas** (sistemas tipo ganciclovir). Otra opción es el **blister aluminio-aluminio** (tipo ebastel): es importante mantener las condiciones de humedad. Si el proceso de liofilización es de un producto estéril hay que llevar a cabo todo el proceso de forma estéril.

### 5.4. Aditivos de la liofilización

Este proceso es más complejo que el de desecación que hemos visto. Necesitamos una serie de sustancias: **sustancias de carga** (son sustancias que después dan cuerpo al residuo como la lactosa, manitol, glicina... y dan un volumen mayor). Son productos que en principio no van a influir con la sustancia pero nos dan un volumen mayor (favorece el manejo).

También hay otras sustancias denominadas **sustancias auxiliares especiales**. Para mejorar la conductividad térmica del producto congelado se pueden añadir algunas sales que favorecen la congelación del conjunto del producto. También se pueden añadir sustancias para estabilizar enzimas: se tienen que mantener las propiedades de las proteínas, se usan algunos derivados del plasma. Para mejorar la reconstitución: tensioactivos. Para mejorar la temperatura eutéctica: algunas sustancias la suben pero depende de la mezcla que estemos tratando.

## 5.5. Controles

### Del polvo

- **Características organolépticas:** polvo poroso, seco, de aspecto uniforme y homogéneo
- **Tiempo de reconstitución** o rehidratación: rápido y totalmente
- **Humedad residual:** mínima o nula. Por el método de Karl-fisher (acción selectiva del agua por el reactivo químico).
- **Riqueza del fármaco:** ensayo cuantitativo para comprobar la cantidad global del fármaco
- **Esterilidad:** todo el procesos de principio a fin debe hacerse en total esterilidad (material, lugar de trabajo) y después de terminar el producto hay que asegurarse de que esté estéril.

### Del proceso

- Se debe verificar que los principios activos no se han alterado y comprobar el grado de humedad residual.
- Cuantificación de la humedad: por método gravimétrico (peso del producto antes y después de la desecación hasta constancia de peso en estufa a  $103 \pm 2^{\circ}\text{C}$ ), método con arrastre de xileno o volumétrico (medida del volumen de agua arrastrada por destilación del xileno en presencia del producto) y método químico (con el reactivo piridina yodo-sulfuroso de Karl-Fisher).

## TEMA 12: Esterilización

### 1. Importancia de la esterilización para los farmacéuticos

Es importante de cara a las formas farmacéuticas estériles. En los últimos años han cobrado mucha importancia los quimioterápicos (son todos estériles). Esto ha hecho que el tema de la esterilización cobre mucha importancia.

Será necesario buscar nuevas formas de esterilización que se adecuen a los nuevos principios activos. Ha aumentado mucho la demanda de implantes, prótesis, etc, todos ellos deben ser estériles también.

Preparación de **fármacos estériles**:

Hay que cambiar un poco la perspectiva del medicamento: el medicamento es el conjunto del principio activo, el excipiente, etc, no sólo es el principio activo. Llegados a este punto, debemos preguntarnos si la esterilización la hacemos una vez que esté en el recipiente definitivo o primero esterilizamos cada componente por separado y luego lo elaboramos todo en condiciones asépticas.

No hay un único método de esterilización.

### 2. Concepto de esterilidad

Hay que recordar algunos conceptos. La **esterilización** es el proceso que destruye TODA forma de vida microbiana. Se eliminan todos los microorganismos, esporas, etc.

Otro concepto importante es la **desinfección**, ésta consiste en la destrucción, inactivación o eliminación de microorganismos que puedan causar infección u ocasionar efectos indeseables (enfermedades).

La **asepsia** es el estado libre de microorganismos que causan enfermedad.

La clave de la esterilización es que vamos a destruir toda forma de vida (importante lo de toda) y en la desinfección sólo los que causan enfermedades u otros efectos indeseables.

### 3. Métodos de esterilización

Los métodos de esterilización se clasifican en función del agente que esteriliza: agentes **FÍSICOS** (como puede ser el calor o las radiaciones):

- El **calor** (el horno de toda la vida) puede ser seco o húmedo (uso de autoclave para esterilizar).
- Las **radiaciones** pueden ser ionizantes (rayos alfa, beta y gamma o no ionizantes (UV).

Los agentes también pueden ser **QUÍMICOS**, que se dividen en los **gaseosos** (óxido de etileno, gas plasma de peróxido de hidrógeno) y **no gaseosos** (glutaraldehído, cloro, yodo y alcohol).

Por último tendríamos agentes **MECÁNICOS**, como la **ultrafiltración**.

También se pueden clasificar en los que utilizan altas temperaturas y los que usan bajas temperaturas. Los que utilizan altas temperaturas son los que esterilizan por calor, el resto utilizan bajas temperaturas.

Resumiendo: se clasifican en función del agente que esteriliza o bien en función de la temperatura que se utiliza (alta o baja). Ahora se ve en detalle cada uno:

### 3.1. Agentes físicos: calor

El calor es el agente físico **más utilizado** como método de esterilización, de hecho siempre que sea posible vamos a utilizarlo. Lógicamente en principios activos termolábiles no lo podremos utilizar.

El mecanismo de acción es diferente en función de si el calor es húmedo o seco. El calor **seco** produce la oxidación de microorganismos. El calor **húmedo desnaturaliza** las proteínas esenciales para microorganismos. El calor húmedo es siempre más eficaz ya que tiene mayor poder de penetración. Si tenemos contaminación por esporas de clostridium botulinum, por calor húmedo se requiere 20 minutos a 120 grados y el calor seco 160 grados durante 2h (esto no es necesario saber)

La efectividad del calor como método de esterilización depende del **tiempo** y de la **temperatura**.

#### 3.1.1. Calor húmedo

Existen 3 métodos para calentar por vía húmeda: calor en forma de vapor saturado a alta presión (**autoclave**). Calor mediante **agua hirviendo** (100 grados durante 5 minutos). **Tindalización** (calor intermitente, a 100 grados durante 20-45 minutos y 3 días consecutivos). El más utilizado de los tres es el autoclave y lo estudiamos más a fondo:

El autoclave consiste en utilizar el calor en forma de vapor saturado a alta presión (el vapor de por sí sólo no consigue esterilizar si no está a presión). Es el método de

elección en todo material termorresistente. La principal ventaja es que es bastante rápido: 121°C durante 15 minutos. Es un método seguro (menos fallos y toxicidad, esto es importante porque cuando veamos los agentes químicos, el óxido de etileno se queda impregnado en todo aquello que toca, y eso supone toxicidad). Además el autoclave es barato (mejor relación coste/beneficio).

El único inconveniente es que no permite la eliminación de pirógenos (despirogenización). Para ello habría que alcanzar 250-300°C (no se puede alcanzar con el autoclave).

El funcionamiento del autoclave: consiste en una resistencia, que se calienta. Encima de ella hay una bandeja donde van las muestras que queremos esterilizar. El compartimento (autoclave en sí) se llena de agua. Por fuera tenemos un indicador de presión y temperatura que nos indica el dato numérico de ambas variables en el interior.

Fases (siguiendo las condiciones de la farmacopea: 121°C durante 15 min): hay un primer periodo de calentamiento: la resistencia va calentando el agua. Este agua se calienta y genera vapor. El vapor desplaza al aire que hay dentro de la cámara y sale por un sitio de escape. Cuando se calienta hasta 121 °C se cierra la válvula y se acumula el vapor (aquí comienza el período de esterilización). Pasados los 15 minutos comienza el periodo de enfriamiento porque se deja de calentar.

Podemos autoclavar materiales de vidrio, materiales textiles (gasas, vendas), material de goma, instrumental quirúrgico de acero inoxidable, soluciones acuosas envasados en su frasco definitivo

No podemos: sustancias oleosas y grasas (impermeables al vapor), polvos, artículos electrónicos, material que no tolere la exposición a calor y humedad.

Ventajas y desventajas de este método:

Ventajas	Desventajas
Sencillo, eficaz, barato y rápido	Necesita una temperatura elevada y no se puede aplicar a materiales plásticos, salvo los indicios anteriormente
Puede esterilizar una gran gama de materiales	si tenemos a termolábiles no se pueden esterilizar
No deja residuos tóxicos	No se pueden esterilizar soluciones no acuosas

Es rápido: destrucción de bacterias y esporas en corto tiempo	Es corrosivo sobre ciertos instrumentos metálicos
No nos deteriora el material que autoclavamos. Salvo si son metálicos	El principal inconveniente: NO PERMITE LA DESPIROGENIZACIÓN.
Es aplicable a soluciones acuosas envasadas en su envase definitivo	
Se puede aplicar a envases plásticos de propileno y polietileno, aunque no es conveniente repetir su esterilización	

### 3.1.2. Calor seco

Se requiere aire caliente (llama directa o incineración). Se necesitan mayores temperaturas para destruir los microorganismos. Según la farmacopea: 160 grados durante más de 2 h y según la USP: 250 grados durante más de 30 minutos.

La principal desventaja es que muchos fármacos no aguantan altas temperaturas y produce daño en el material quirúrgico (se oxida).

La esterilización por calor seco se aplica en materiales que no sean inflamables. En aquellos productos que sean estables al calor pero que no resistan la humedad y para aquellos materiales que son impermeables al vapor de agua (todo aquello que no se esteriliza mediante autoclave): derivados de petróleo, grasas, ceras, vaselina, material quirúrgico de acero, **material de vidrio** (muy importante), porcelana. Lo que no se puede esterilizar por calor seco es el material textil, goma y plásticos.

Ventajas	Inconvenientes
Sencillo, eficaz	Necesita alta temperatura
No deja residuos tóxicos	Lento
No es corrosivo para metales e instrumentos	No aplicable a materiales plásticos
Permite la esterilización de sustancias en polvo y no acuosas	
Permite a la vez la despirogenización	
Aplicable a material de vidrio usado como acondicionamiento de formas	

### 3.2. Por radiación

**IONIZANTE** (ionizan la materia (como rayos alfa, beta y gamma) y no ionizantes (radiación ultravioleta). En farmacia se utiliza la radiación gamma.

Radiación **gamma**: producen iones y radicales libres que alteran la base de los ácidos nucleicos y estructuras proteicas y lipídicas esenciales para la viabilidad de los organismos, como consecuencia son mutagénicas y letales. Se utiliza la radiación baja porque tiene mayor capacidad de penetración. El fuente más común de rayos gamma es el cobalto 60. En la naturaleza existe el cobalto 59, si a este cobalto lo metemos en un reactor nuclear, va a absorber un electrón y se convierte en cobalto 60, que no es estable y quiere volver a cobalto 59, esto lo hace emitiendo una radiación (que es la que usamos para esterilizar).

Lo bueno es que se puede utilizar para materiales termolábiles (sólidos o líquidos dosificados en su envase definitivo) y que no deja residuos tóxicos en los productos procesados.

Lo malo es que requiere instalaciones con fuente de radiación de cobalto 60 (caro y complejo). Aunque es una esterilización a baja temperatura, suele producir un cambio de color y un aumento de fragilidad en vidrio y plásticos.

Podemos esterilizar mediante radiaciones ionizantes gamma todos aquellos medicamentos lábiles al calor y todo el equipamiento médico. Ejemplos: polvos, pomadas oftálmicas, plasma normal humano, proteínas plasmáticas, antibióticos, vitaminas, hormonas, sueros, vacunas, soluciones.

Radiación **NO IONIZANTE** (UV):

Produce cambios en el ADN de los microorganismos que van a inducir errores en la replicación del ADN, lo que ocasiona la muerte de los microorganismos: función germicida y mutagénico. La radiación UV tiene bajo poder de penetración, lo que hace que se utilice únicamente para esterilizar superficies: descontaminación de suelos, agua, aire y zonas de procesado de productos farmacéuticos. Nunca se usan para esterilizar medicamentos.

### 3.3. Esterilización por agentes químicos

El principal es el **óxido de etileno** (esterilizante gaseoso más utilizado para dispositivos médicos y fármacos sensibles a la temperatura y humedad. Tiene una gran capacidad de penetración y por tanto sirve para esterilizar productos envasados.

El mecanismo de acción es que es un agente alquilante: alquila grupos funcionales de los microorganismos de tal manera que inutiliza las funciones vitales del microorganismo, esto ocasiona la muerte del microorganismo (mutagénico y carcinogénico). Lo malo del óxido de etileno es que deja residuo tóxico (20-500 horas de aireación posterior). El óxido de etileno esteriliza a baja temperatura y por eso se utiliza para esterilizar medicamentos a bajas temperaturas, además requiere de tiempos prolongados de exposición (siempre hablamos de horas).

Para conseguir una buena esterilización hay que seguir estas condiciones: temperatura (la actividad aumenta conforme lo hace la temperatura. Lo normal es entre 30 y 60), concentración de gas esterilizante (entre 400 a 1000 mg/cm<sup>3</sup>), humedad relativa de la atmósfera (debe estar entre 40 y 60% si hay más del 60% el óxido de etileno se hidroliza y se genera una molécula que es mucho menos efectiva que el óxido de etileno como agente esterilizante. Si la humedad está por debajo del 40% no se va a poder producir la reacción de alquilación), tiempo de activación (dependiente de la naturaleza del producto, siempre es del orden de varias horas: entre 4 y 12).

Se aplica en medicamentos sólidos que sean compatibles (que reaccionen con) el óxido de etileno. Es muy utilizado para esterilizar envases de todo tipo: plásticos, jeringas, instrumentación médica, gomas.

No podemos esterilizar con óxido de etileno cuando la naturaleza sea líquida, sólida o gaseosa que no reaccione con óxido de etileno. Tampoco se pueden utilizar sustancias que absorban mucho óxido de etileno porque conllevaría demasiada toxicidad (es el caso de textiles, celulosa, metacrilato y caucho). Tampoco se puede esterilizar cualquier material que se vaya estropear, como magnesio, zinc o estaño. Estos materiales se deterioran con el gas.

El óxido de etileno es carcinogénico y por tanto la farmacopea recomienda su uso cuando no haya otro método de esterilización alternativo. Los efectos sobre la salud no suelen ser crónicos, siempre son agudos: el simple contacto con el vapor puede producir vómitos, náuseas y dolor de cabeza. Por eso hay que utilizar dosímetros personales, máscara con filtro químico, guantes, botas y batas de neopreno.

Otros **gases alternativos** que están surgiendo son: el **peróxido de hidrógeno** en estado gas plasma. La materia puede estar en 4 estados: sólido, líquido, gas y plasma. El mecanismo es que se producen radicales libres, responsables de matar a los microorganismos. Esta esterilización es a baja temperatura (ideal para principios activos termolábiles) y además la principal ventaja frente al óxido de etileno es que no es tóxico (los productos de degradación son agua y oxígeno). Lo que pasa es que no se usa porque es carísimo. Tiene acción biocida (directamente destruye la membrana

celular).

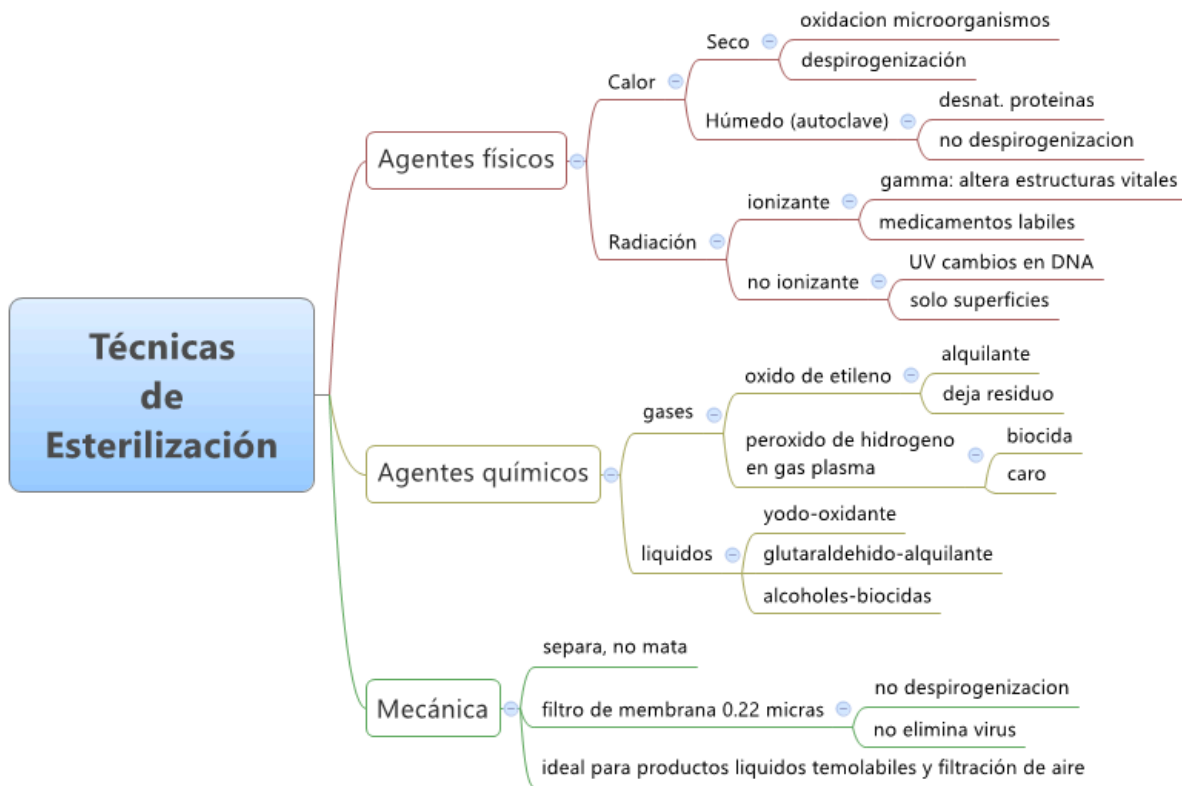
Otros **agentes líquidos**: yodo (betadine, es un agente oxidante. Microbicida), glutaraldehído (es alquilante al igual que el óxido de etileno. Es eficaz en frío), también podemos usar alcoholes (el mecanismo de acción es que lesiona la membrana celular. La desventaja es que no destruye esporas ni virus), cloro y derivados.

### 3.4. Mecánica

Aquí no se destruyen los microorganismos, simplemente **los separamos de la muestra**. Lo bueno es que no modifica la composición. Lo malo es que no es una etapa de esterilización terminal (esto quiere decir que no nos va a servir para fármacos envasados en su producto definitivo, siempre posterior a la esterilización vamos a tener que cerrar nuestro envase en condiciones asépticas).

Los filtros más usados son los **filtros de membrana**. Están compuestas por unos poros muy pequeños. Al pasar la solución por el filtro, los microorganismos se eliminan mediante un proceso de tamizado físico. La FDA aconseja utilizar filtros en torno a 0.22 micras de poro. El inconveniente es que no retiene virus ni pirógenos, aunque sí bacterias.

¿Cuándo se utiliza la filtración esterilizante en farmacia?: cuando se van a esterilizar **productos líquidos que contienen sustancias termolábiles** (proteínas, vitaminas, hormonas, antibióticos), **filtración de aire en zonas de procesamiento aséptico** (zonas limpias y cabinas de flujo laminar) y en **farmacia hospitalaria** (se utiliza mucho para la preparación de mezclas intravenosas, en nutrición parenteral y citostáticos).



#### 4. Elaboración aséptica de fármacos

El objetivo de la elaboración aséptica va a ser **mantener la esterilidad** de un producto que se prepara a partir de otros componentes que se hayan esterilizado mediante los métodos que hemos visto. Pensar que hay que preparar un colirio con 3 principios activos que hemos esterilizado mediante los procedimientos que hemos visto, la elaboración aséptica consiste en que cuando preparemos el colirio final, siga siendo estéril.

La elaboración aséptica se requiere en fármacos que no soporten la esterilización o que no pueden esterilizarse en su envase definitivo (ejemplo: emulsiones lipídicas, preparados parenterales o polvos estériles).

#### 5. Zonas limpias - zonas blancas - zonas de ambiente controlado

Una zona blanca va a estar compuesta por varias salas y dentro de las cuales vamos a tener controlado: **niveles de limpieza de aire, presión, temperatura** y otros parámetros (humedad relativa) con el objetivo de evitar la contaminación de estas salas. Se mantienen controlados para reducir la introducción, generación y retención de contaminación. El factor clave de todos estos es la filtración del aire. Estas salas suelen

tener techo y la entrada de aire es a través de unos filtros, esto nos asegura que no tengamos partículas contaminantes dentro de la sala y así poder trabajar en unas condiciones estériles.

Se suelen utilizar otras alternativas: trabajar dentro de salas en las cuales no tengamos aire filtrado pero que tengamos campanas de flujo laminar dentro de las áreas, de tal manera que en mi área de trabajo el aire esté filtrado. Estas campanas tienen un prefiltro para eliminar los contaminantes, un ventilador que fuerza el paso del aire a través de los filtros y filtros de alta eficacia (HEPA: 99.99% o ULPA: 99.999%)

## 6. Control de la esterilidad

Hay que controlar que el proceso de esterilidad se ha llevado a cabo satisfactoriamente. No podemos tener errores porque en el fondo son fármacos que vamos a inyectar en el paciente.

Existen 3 tipos de indicadores: los físicos, los químicos y los biológicos (los más importantes).

Los **físicos** son medidores de presión y de temperatura (manómetro y termómetro para constatar las condiciones físicas dentro de la cámara de esterilización), presencia de termógrafos (indica temperatura alcanzada en el proceso y durante cuánto tiempo se ha mantenido).

Los indicadores **químicos** son importantes pero son orientativos al igual que los físicos. Consisten en cintas adhesivas que se adhieren al material a esterilizar. Estas cintas adhesivas están impregnadas de sustancias químicas que cuando reaccionen con óxido de etileno, con microorganismos o cualquier otro compuesto no deseable, se produce un cambio de color. Si hemos esterilizado con autoclave, usamos el test de Bowie Dick: indicador sensible al vapor saturado (verifica la penetración del vapor).

Los indicadores **biológicos** son los más importantes. Van a ser tiras impregnadas de esporas (resistentes al proceso de esterilización que vayamos a esterilizar). Estas esporas se ponen dentro del autoclave (por ejemplo), se realiza el ciclo de esterilización normal y estas esporas se ponen en un cultivo, se supone que con el ciclo de esterilización las esporas tienen que haber muerto, si al ponerlas en cultivo, las esporas están vivas (detección mediante cambio de color, se vuelve turbio, etc) querrá decir que el proceso de esterilización no ha sido satisfactorio.

## 7. Selección del procedimiento idóneo de esterilización

El procedimiento se elige en función del **estado de la formulación**.

- Si es **acuosa** se elige en primer lugar una esterilización por **autoclave** (121°C durante 15 min), si no podemos usar el autoclave: filtración esterilizante y procesado aséptico. Si tampoco se puede: proceso aséptico (sin filtración esterilizante).
- Cuando tengamos formulaciones líquidas **no acuosas** o productos polvos secos: en primer lugar intentaremos esterilizar por **calor seco** (160°C durante 120 min), si no podemos se recurre a radiaciones ionizantes. En tercer lugar: filtración esterilizante y procesado aséptico. Si no podemos filtrar (por ejemplo si el principio activo se va a quedar adsorbido en la membrana del filtro): procesado aséptico.
- En envases de vidrio y material de acero: calor seco a 160 o 220°C (eliminar pirógenos) durante 120 min.
- Para **envases plásticos: óxido de etileno**
- **Tapones de goma**: calor húmedo en **autoclave** con un proceso de **secado posterior** mediante el uso de bolsas semipermeables.

**Almacenamiento** del material estéril: cuando esterilizamos un producto: ¿Va a ser estéril de por vida? ¿Dependerá del procedimiento usado? ¿De las condiciones de almacenamiento? Si lo esterilizamos con el método correcto y lo almacenamos bien puede ser estéril de por vida. No se nos mantiene la esterilidad si el fármaco se guarda en sobre de celulosa y éste se almacene en una sala con mucha humedad, la celulosa se estropea y por consiguiente el fármaco.

Cuestiones:

1. Clasificar los métodos de esterilización, de acuerdo con el agente empleado
2. Citar los agentes físicos y explicar su mecanismo de acción
3. Citar los agentes mecánicos y explicar su mecanismo de acción
4. Citar 2 agentes químicos esterilizantes y explicar su mecanismo de acción
5. Dada una lista de materiales, productos, seleccionar el método y condiciones de esterilización, justificando su elección
6. Citar algunos métodos para comprobar la eficacia de un proceso de esterilización

Caso práctico: preparación inyectables solución. Solución con principio activo termorresistente envasado en un envase de plástico, como lo esterilizaríamos?; Solución de principio activo termolábil y envasado en un recipiente de vidrio, como lo esterilizaríamos?



# TEMA 13: Sólidos pulverulentos I. Análisis granulométricos

## 1. Análisis granulométricos. Concepto

Un sólido desde el punto de tecnología farmacéutica es un **sistema discontinuo formado por partículas individualizadas**. El hecho de que esté hecho de partículas individualizadas confiere propiedades relacionadas con la granulometría.

Alta importancia en tecnología farmacéutica: es evidente porque es la materia prima para la elaboración de formas farmacéuticas (suelen ser sólidas). O si no: la materia prima para preparar la forma farmacéutica que no es sólida, también suele ser sólida.

El análisis granulométrico estudia el tamaño, la distribución de tamaños y la forma de las partículas. El objetivo del estudio es correlacionar esas tres propiedades.

## 2. Medida del tamaño de partícula

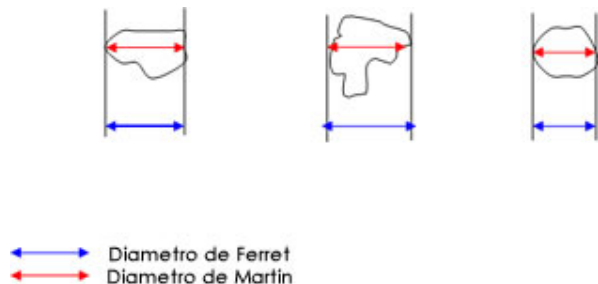
### 2.1. Diámetros equivalentes

No sirve para medir el tamaño de partícula. Lo que ocurre es que la mayoría de la partículas no son esféricas, generalmente son irregulares. Si tenemos una partícula esférica es relativamente fácil calcular el diámetro de la partícula directamente. Sin embargo, como suele ser más habitual, cuando la partícula es irregular, se asocia una propiedad como el volumen-área a lo que se denomina diámetro equivalente. De esta manera tenemos:

Diámetro esférico equivalente: diámetros de Martin y Feret.

→ Diámetro de **Martin**: longitud de la línea perpendicular a la escala del ocular que, viendo dos puntos extremos de la partícula, divide su área proyectada en 2 partes iguales.

→ Diámetro de **Feret**: distancia entre dos líneas tangentes paralelas al perfil de la partícula y perpendiculares a la escala del ocular.



¿De qué depende el utilizar esas propiedades: área, superficie, volumen? El diámetro equivalente más adecuado **depende de las propiedades de la partícula**. Si

vamos a utilizar el sólido pulverulento para preparar una suspensión, el diámetro equivalente más adecuado es el diámetro de sedimentación. En el aparato seleccionamos esa propiedad y nos da directamente el diámetro en función del diámetro de sedimentación. Hay que tener en cuenta que: el tamaño de partícula debe adaptarse a la vía de administración, existe una relación inversa entre el tamaño y la superficie específica (lubricantes deben tener pequeño tamaño para que actúen como tales), la operación mezclado está influenciada por el tamaño.

Cuanto más se aleje la forma de las partículas irregulares a la esférica, mayor es la diferencia entre los valores de los distintos diámetros equivalentes. Generalmente, los equipos de análisis granulométrico (equipos de cálculo) suponen que la partícula es esférica.

Los diámetros equivalentes de uso más frecuente son:

Diámetro equivalente	Definición
Diámetro de <b>volumen</b>	Diámetro de una esfera que presenta el mismo volumen que la partícula
Diámetro de <b>superficie</b>	Diámetro de una esfera que presenta la misma superficie que la partícula
Diámetro de <b>área proyectada</b>	Diámetro de una esfera que presenta el mismo valor de área proyectada que la proyección de la partícula
Diámetro de <b>sedimentación</b>	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 <b>tamización</b>	Diámetro de la mayor esfera que atraviesa el tamiz

## 2.2. Distribución de tamaños

Las partículas de un sólido generalmente tienen diferente tamaño antes de la pulverización y por supuesto antes de la tamización. Cuando decimos que el tamaño de una partícula es X, siempre nos estamos refiriendo a **tamaños de partícula promedios**. Para hacer la medida de la distribución de tamaños se realiza un **histograma de frecuencias**: obtenemos el número de partículas retenidas frente a los valores de tamaño de partícula (en micras).

El **intervalo de clase** es el tamaño que hay entre tamices (un tamiz recoge de 50 a 100 micras, otro de 100 a 150, otro de 150 a 200, etc), este sería un ejemplo de intervalos de clase de **50 micras de amplitud** (de 50 en 50).

### 3. Forma de las partículas

Además de la distribución de tamaños, influye de forma decisiva la forma de las partículas: **partículas irregulares fluyen peor** que las esféricas y sobre todo donde tiene gran influencia la forma es en las propiedades de flujo.

Hay dos maneras de **estudiar la forma** de las partículas. Hay dos métodos de análisis: **directo** (que se realiza por microscopía, siempre y cuando el tamaño de partícula nos permita visualizar al microscopio) e **indirectos** (se calcula mediante factores de forma: estos factores de forma se calculan previo conocimiento de volumen y superficie de la partícula, de tal manera que la relación volumen/superficie se denomina factor de forma: este factor de forma establece cómo de lejos de la especificidad está la partícula)

### 4. Etapas del análisis granulométrico

- Siempre hay que seguir un protocolo para realizar el ensayo. Lo primero es definir el **tipo de información que tenemos** (nunca vamos a ver el tamaño de partícula de forma exhaustiva porque siempre vemos el tamaño de partícula media).
- **Principio de medida**: si yo se que tengo un tamaño de 20 micras, hay ciertas técnicas que no me van a permitir discriminar tamaños de partículas (tan pequeños): considerar el tamaño aproximado y el tamaño de la muestra y diámetro equivalente.
- **Selección del equipo**: la selección del equipo debe ser aquel que nos permita calcular el parámetro que queramos, pero además hay que tener en cuenta el coste del equipo (economía) y la capacidad (sensibilidad) y mantenimiento.
- **Adquisición de la muestra**: sustancias pulverulentas → segregación, con lo que las partículas pequeñas se sitúan en la parte inferior de los recipientes.
  - ◆ La sustancias pulverulentas tienden a segregación. Un aspecto importante a la hora de realizar un estudio granulométrico es asegurarnos de que la muestra es representativa
  - ◆ Para tener la muestra en las mejores condiciones: (preparación de la muestra: que depende del procedimiento de análisis granulométrico y de las características del producto). En caso de que tengamos una suspensión de partículas en agua hay que tener en cuenta que la fase

dispersante no se disuelva la muestra, tampoco se deben formar aglomerados (el agua no adsorbe al soluto en definitiva) ni precipitados. La preparación de la muestra es sumamente importante

→ **Realización del análisis:** se realiza el análisis teniendo en cuenta que los aparatos están bien calibrados (posteriormente al ensayo y antes del mismo). El análisis debe ser representativo (debe tener una reproducibilidad buena).

## 5. Técnicas de análisis granulométrico

Criterios de clasificación: en función del intervalo de tamaño de partícula y el tamaño de las muestras (no permiten tamaño muy grande).

Recordar que las técnicas de análisis granulométrico son: tamización (convencional o especial), sedimentación (por gravedad o centrífuga), coulter, difracción láser (difracción angular, correlación fotónica), microscopía (óptica y electrónica).

### 5.1. Tamización

Tiene como objetivo **separar distintas fracciones granulométricas en función del tamaño**. Existen dos tipos de tamices: **convencionales** (mallas de hilo de bronce) en el que el límite inferior estaba en 38 micras. Y los **especiales** que se obtienen por fotograbado y tienen menor variabilidad frente a los convencionales, su límite es de 20 micras. También había tamices rotatorios y vibratorios.

### 5.2. Sedimentación

Está relacionada con el estudio del análisis granulométrico, se basa en la **ecuación de Stokes**, que depende del diámetro de la partícula y de la viscosidad del medio. A mayor diámetro de partícula, mayor velocidad de sedimentación y a mayor viscosidad de fluido, menor velocidad de sedimentación.

Cuando las partículas son irregulares: **diámetro equivalente de sedimentación** o de stokes: diámetro de una esfera de igual densidad que la partícula, que sedimenta a la misma velocidad que ésta.

De entre las técnicas de sedimentación, la técnica más importante es la sedimentación por gravedad, de tal manera que se utilizan 3 dispositivos. Pipeta de andreasen, balanza de sedimentación y luego vienen equipos más sofisticados como los equipos automáticos con detector de rayos X. El aparato mediante ésta técnica es capaz de discriminar tamaños de hasta 2 micras.

En el caso de utilizar sedimentación centrífuga el límite se reduce hasta 0.5

micras.

### 5.3. Método coulter

Partimos de una suspensión de partículas, que están introducidas en un tubo de vidrio y éste sistema se conecta a dos electrodos, de tal manera que lo que informa es del **diámetro equivalente de volumen** y de la **distribución de tamaños en número**.

### 5.4. Difracción de luz láser

Este es el método más preciso y más utilizado por excelencia para calcular de forma precisa y exacta el tamaño de partícula y la distribución. Se denomina difracción de luz láser en el que se miden partículas individuales. El aparato es capaz de determinar tamaños entre 0.5 hasta 900 micras. Es capaz de discriminar el tamaño a través de la iluminación de la partícula: dispersión de radiación en distintos ángulos (la intensidad de luz dispersa es función de la forma y tamaño de la partícula).

La correlación fotónica está basada en la difracción angular de luz láser, mide el tamaño medio de un conjunto de partículas (aquí no se analiza cada partícula de forma individual sino el conjunto de una serie de partícula). Como ventaja importante con respecto a la difracción angular de luz láser permite medir partículas de 0.01 a 1 micras. El factor que se mide es la fluctuación de la luz dispersa, que está relacionado con el tamaño, de tal manera que cuanto menor sea el tamaño de partícula, la dispersión de la luz es mayor.

La representación gráfica que nos da tiene forma de campana de Gauss (lo ideal es que esta campana tenga forma de pico para que la distribución del tamaño sea lo más homogénea posible; si aparecen varios picos tendremos varios tamaños de partículas en la muestra o bien puede haber contaminación).

### 5.5. Microscopia

Presenta una serie de ventajas como desventajas. La principal ventaja de este método es la **medida directa** (análisis directo) del tamaño y no de alguna propiedad dependiente de éste.

Los aparatos utilizados son el microscopio óptico y el electrónico, dependiendo del tamaño de partícula utilizamos uno u otro: si son grandes utilizamos el microscopio **óptico** (mide tamaños de hasta 1 micra) y cuando queremos medir tamaños inferiores recurriremos al microscopio **electrónico**, que mide tamaños de hasta 0.01 micras.

El microscopio óptico presenta dos aspectos críticos para que la realización de la técnica sea correcta: la preparación de la muestra se debe siempre suspender en un vehículo adecuado y las partículas deben estar en orientación correcta. En el microscopio electrónico hay un aspecto crítico: la preparación de la muestra es

diferente a la del microscopio óptico: mediante una técnica llamada sombreado metálico.



## 6. Superficie específica

La superficie específica se define como el **número de puntos de contacto directo de una partícula con el medio exterior** (aire, etc). La superficie específica condiciona de forma importante la biodisponibilidad y la solubilidad (la velocidad de solución está directamente relacionada con la superficie específica y consecuentemente con la biodisponibilidad del fármaco). La superficie específica condiciona la velocidad de disolución y las propiedades de flujo.

**Caracterización** de una forma sencilla la superficie específica: mediante una técnica de adsorción de gases a sólidos pulverulentos. La cantidad o el volumen de nitrógeno adsorbido por el sólido, cuando se pone en contacto con mezclas de nitrógeno con otros gases que no experimentan adsorción (caracterizadas las mezclas por  $P/P_0$ ).  $P$ = presión de nitrógeno;  $P_0$  presión vapor de saturación.

Se debe trabajar siempre a 77 grados Kelvin para la representación de isotermas. En el estudio de la isoterma de adsorción de gas sobre la superficie de un sólido:  $P/P_0$  puede tener diferentes valores:

- $P/P_0$  **reducidas**: no se produce un recubrimiento total del sólido. Cantidad de nitrógeno adsorbido es pequeña.
- $P/P_0$  **intermedio**: tenemos un sólido cubierto por una monocapa de gas.
- $P/P_0$  **alta**: tenemos un volumen de gas adsorbido bastante grande de tal manera

que no vemos una monocapa sino múltiples capas adsorbidas en el sólido.

$V_m$  es el volumen necesario para formar la monocapa (situación inicial  $P/P_0$ ).  
Relacionando con superficie específica del sólido:

$$S = \frac{N \cdot A_m \cdot V_m}{M}$$

S es la superficie

M es el volumen molar del gas

N es el número de avogadro

$A_m$  es el área barrida por una molécula del gas

$$S_e = S/G$$

$S_e$  superficie específica

G es la masa de la muestra

## TEMA 14: Sólidos pulverulentos II. Reología

### 1. Reología de sólidos pulverulentos: concepto

Tiene alta importancia en la tecnología farmacéutica porque influye en 3 operaciones básicas como son la **pulverización**, la **tamización** y el **mezclado**. Estas 3 operaciones **condicionan la calidad** de la forma farmacéutica. La reología estudia las propiedades de flujo y deformación de los materiales. ¿Cuál es la repercusión fundamental de un sólido pulverulento con **bajas propiedades reológicas**? **Falta de uniformidad en peso y en contenido de principio activo**.

### 2. Propiedades de flujo

¿De qué depende que una sustancia fluya mejor o peor? Cualquier sólido pulverulento puede tener un flujo libre o flujo deficiente. Las sustancias que fluyen bien son sustancias de flujo libre y las sustancias que fluyen peor se denominan sustancias cohesivas. ¿Qué parámetros están relacionados con la fluidez? Por una parte la **densidad** aparente del polvo, el **ángulo de reposo** y la **compresibilidad** (muy pocos excipientes son capaces de comprimirse de forma directa).

#### 2.1. Cohesión

Estas **fuerzas cohesivas** o de cohesión hacen que las partículas permanezcan unidas entre sí (que no tiendan a fluir). Son fuerzas atractivas que pueden ser de 4 tipos diferentes: las denominadas fuerzas de Van der Waals (a mayor intensidad de estas fuerzas, menor capacidad de flujo), fuerzas electrostáticas (cuando se presentan de forma importante dan lugar a sustancias cohesivas), fuerzas capilares (surgen como consecuencia de unas películas acuosas que existen entre los espacios interparticulares), fuerzas de fricción (fricción que pueden tener las partículas entre sí). Como regla general: para que un sólido tenga un buen flujo, la fuerza aplicada debe superar las fuerzas de cohesión.

#### 2.2. Equilibrio

Existe un equilibrio entre las fuerzas que impiden el flujo y las fuerzas que promueven el flujo. En un sólido existe en todo momento ambos tipos de fuerzas.

#### 2.3. Fuerzas que promueven el flujo

Pueden ser la gravedad, fuerzas mecánicas externas, de tal manera que a menor fuerza de cohesión, mayor flujo.

#### 2.4. Intensidad de cohesión

Es **proporcional a la superficie de contacto**: concepto de geometría de

empaquetamiento. El empaquetamiento se define como el volumen en el espacio de un conjunto de partículas que forman un lecho de polvo en equilibrio estático. La situación más sencilla del empaquetamiento es aquella provocada por partículas esféricas y de igual tamaño.

La realidad es que tenemos partículas irregulares y es imposible predecir el empaquetamiento y por tanto el flujo. Lo que se hace es recurrir a una serie de propiedades del sólido como es el caso de la densidad real y la densidad aparente (son aproximaciones).

## 2.5. Densidad aparente

La densidad aparente ( $P_a$ ) viene en función de la masa de partícula ( $m$ ), del volumen de la partícula ( $V$ ) y el volumen interparticular ( $V_i$ )

$$p_a = \frac{m}{v+v_i}$$

La densidad real ( $P$ ) es la masa partido del volumen.

El cociente entre las densidades ( $p_a/p$ ) nos da la fracción de empaquetamiento (volumen ocupado por las partículas) y es igual a: uno menos épsilon (donde épsilon es el volumen de los espacios vacíos interparticulares = porosidad).

$$\frac{p_a}{p} = 1 - \varepsilon$$

A mayor grado de empaquetamiento, mayor superficie específica (aquellas partículas con una fracción de empaquetamiento grande serán partículas con superficie específica grande) y por tanto mayor cohesividad.

La densidad aparente forma parte de lo que se denomina propiedades de flujo. El cálculo de este valor numérico nos sirve para dosificar una dosis grande en cápsulas o sobres (importante la palabra grande) y para cuando la formulación tenga parte del principio activo en muy pequeña cantidad (principio activo minoritario) y su densidad es muy diferente a la del resto de los componentes (recordar que siempre que hay este problema de tamaños de partículas distintos o densidades diferentes, el producto tiende a agregarse). El cálculo de la **densidad aparente** se realiza mediante:

$$d_a = \frac{m}{V_a}$$

( $V_a$  es el volumen de la masa sin apelmazar -tal cual queda depositado-)

(da=densidad aparente de la masa sin apelmazar)

$$d_{aa} = \frac{m}{V_{aa}}$$

(Vaa es el volumen de la masa apelmazada)

(daa=densidad aparente de la masa apelmazada)

## 2.6. Factor de flujo

El factor de flujo es otro parámetro que caracteriza el flujo. Si es mayor de 10 el flujo es óptimo y si es menor de 1.5 las partículas están muy cohesionadas y el flujo es bajo

Factor de flujo	Clasificación del material
> 10	Flujo libre
4-10	Flujo fácil
1.5-4	Cohesivo
< 1.5	Muy cohesivo (no fluyen de ninguna manera, a este nivel el uso de un lubricante no mejora el flujo)

## 3. Métodos de evaluación de propiedades de flujo

Hay que entender que para considerar un estudio reológico como bueno, es necesario 2 o más métodos para definir correctamente el comportamiento reológico.

### 3.1. Métodos angulares

El primer aspecto es la determinación del ángulo de reposo (métodos angulares). El ángulo de reposo está formado por la superficie lateral del cono con la horizontal. A menor intensidad de fuerza de cohesión, el ángulo es menor, es decir, cuanto mejor sea la capacidad de flujo de un polvo, menor ángulo tendrá. Presenta un inconveniente: solo se utiliza cuando los sólidos son poco cohesivos, en sólidos con alta cohesión falla la reproducibilidad. En cuanto a las ventajas tenemos la sencillez del método y aparatos poco sofisticados.

Siempre que el ángulo sea inferior a 25 grados se consideran sustancias de flujo libre, es decir, sustancias que fluyen bien y la montaña que forman es bastante plana. Sin embargo, ángulos por encima de 45 grados suelen corresponderse a sustancias cohesivas.

### 3.2. Flujo a través de orificios

Además de los métodos angulares, existen otros métodos, como el flujo a través de orificios. Mide la facilidad de inicio del movimiento del sólido y la velocidad de flujo de dicho sólido. El procedimiento es más sencillo: a partir de un embudo o tolva se determina el tiempo necesario para que fluya un volumen (flujo volumétrico) o masa (flujo gravimétrico). Tiene varias limitaciones parecidas a las del método angular. Las ventajas son la sencillez y que los equipos no son sofisticados.

### 3.3. Determinación de fuerzas de cizalla

La determinación de la fuerza de cizalla es otro método para evaluar las propiedades de flujo. Se utilizan células de cizalla que aplican una fuerza tangencial para desplazar la parte superior de la célula, de tal manera que lo que se mide es la resistencia al movimiento de ese sólido. Lógicamente, a mayor resistencia, mayor cohesión del sólido y por tanto menor capacidad de flujo.

El dispositivo más conocido de esta fuerza de desplazamiento es el que se denomina **célula de Jenike**: mide la fuerza tangencial para desplazar la parte superior del sólido. A partir de la ecuación podemos definir el flujo como bueno o malo. Esta ecuación viene en función de la fuerza de cizalla ( $\tau$ ), fuerza normal ( $\sigma$ ), de la ordenada en el origen (C, cohesión), el valor de sigma para cuando tau es 0 (T).

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

Sustancias que se aproximan a 1 fluyen muy bien, sustancias que se aproximan a 2 fluyen mal.

### 3.4. Métodos de compactación

Estos métodos relacionan una propiedad de los sólidos con las capacidades de flujo, esta propiedad se denomina **compresibilidad**. Es muy importante a la hora de formular formulaciones orales sólidas. Se define como la facilidad de un material para reducir su volumen al aplicar una fuerza externa. El porcentaje de compresibilidad vendrá dado en función del volumen inicial ( $V_0$ ) y del volumen final después de aplicar la fuerza.

$$\% \text{ compresibilidad} = \left(V_0 - \frac{V}{V_0}\right) \cdot 100$$

Sólidos que fluyen muy mal se compactan mejor que aquellos sólidos que fluyen muy bien:

Compresibilidad	Propiedades de flujo
5-15	Excelentes
12-18	Buenas
21-35	Deficientes
33-38	Muy deficientes
>40	Muy, muy deficientes

Propiedades de flujo de los sólidos pulverulentos en función de su compresibilidad (la tabla de arriba): Clasificación de Carr.

Nombres de excipientes con respecto a la fluidez y compresibilidad:

Material	Compresibilidad	Fluidez
Celutab	11	Excelente
Lactosa monohidrato	19	Aceptable
Estearato magnésico	31	Débil
Talco	49	Mala

Si hubiésemos dejado fluir únicamente estearato magnésico (en las prácticas) es posible que hubiéramos tenido dificultades a la hora de medir las propiedades de flujo (ángulo de reposo) ya que tiene una compresibilidad relativamente alta y por tanto mala fluidez.

#### 4. Propiedades de deformación

Cuando se aplican fuerzas sobre un sólido, éste se deforma (y ésta deformación puede ser plástica o elástica). Éstas deformaciones ocurren cuando se aplican fuerzas de intensidad elevada. La deformación puede ser plástica, es decir, mantenida tras el fin de la fuerza aplicada (permanente, plastilina), o elástica, es decir, que desaparece cuando cesa la fuerza aplicada (no permanente, goma).

En los sólidos **elásticos** vemos como había una relación proporcional entre la fuerza de deformación y la presión. La deformación aumenta hasta un punto en el que

se produce la fractura del sólido, lógicamente con una sobrepresión. A diferencia de los sólidos **plásticos** en los que el momento inicial de la deformación teníamos un aumento proporcional a la fuerza, sin embargo, a partir de un punto, la deformación se vuelve plástica. Por encima del límite elástico la deformación es permanentemente plástica, dejando de ser lineal.

## 5. Procedimientos de mejora de las propiedades reológicas

*¿Cómo podemos mejorar las propiedades reológicas de un sólido pulverulento?*

Para mejorar las propiedades reológicas se puede actuar sobre 5 aspectos, lo ideal sería tener una sustancia que tenga flujo libre y mínima elasticidad. Para mejorar las propiedades se puede: cambiar los tamaños, distribución de tamaños (tamización: seleccionar el tamaño de partícula que más interese), forma (capacidad de flujo de forma esférica es diferente a la acicular), textura superficial y contenido en humedad.

1. El primer método de mejora de las propiedades reológicas es el que se denomina **granulación**. La granulación se utiliza mucho para preparar formas sólidas. Es importante porque el producto final presenta homogeneidad de distribución de tamaños, un aumento del tamaño de partícula, regularización de la forma y a veces se corrige la rugosidad superficial. Estos 4 elementos son importantes desde el punto de vista de mejorar las propiedades reológicas.
2. La segunda estrategia para mejorar el flujo es la adición de **lubricantes**, estos lubricantes disminuyen las fuerzas de atracción entre las partículas (interparticular). Puede ocurrir que un polvo fluya peor si añadimos lubricante, es el caso del estearato magnésico (importante ajustar bien el porcentaje, ya que en exceso puede tener efecto inverso).
3. La tercera estrategia es la **deseccación**. Hay diferentes maneras de desecar un sólido, entre otras, la atomización de partículas. El proceso de secado favorece la homogeneidad del tamaño, de tal manera que las partículas desecadas son más homogéneas y también tienden más a ser esféricas (flujo libre).

# TEMA 15: Sistemas Dispersos Homogéneos. Disoluciones o soluciones

## 1. Introducción y conceptos teóricos

La preparación de disoluciones es una de las preparaciones que más se utilizan. Para cualquier medicamento siempre hay algún momento en el que hay que preparar una solución (puede ser como producto final: colirio; o producto intermediario: por ejemplo cuando preparábamos en prácticas la emulsión con alantoína, que había que disolverla en el agua). El agua es el disolvente universal por su baja toxicidad aunque la mayor parte de los nuevos principios activos no son solubles en agua y habrá que buscar alternativas.

Es importante la disolución porque el hecho de tener un principio activo bien disuelto tiene repercusiones biofarmacéuticas y tecnológicas. En cuanto a las repercusiones **biofarmacéuticas**: aquellos que estén disueltos pueden atravesar la membrana y pueden llegar a la circulación sistémica. Si no está bien disuelto tendremos cambios en su biodisponibilidad y por tanto el efecto del principio activo será variable.

En cuanto a las repercusiones **tecnofarmacéuticas**: nos encontramos frecuentemente con principios activos poco solubles en agua, aunque también se puede dar el caso de que el principio activo no sea estable en la solución y la tecnología farmacéutica tendrá que solucionar este problema. La tecnología farmacéutica también se puede utilizar si queremos acelerar, disminuir o prolongar la acción del medicamento modificando de alguna manera la solubilidad.

### 1.1. Disolución, solvente y soluto

Una disolución es una dispersión molecular constituida por 2 o más componentes que forman un **sistema homogéneo y monofásico**. Éstos componentes de las disoluciones son el disolvente, el soluto y el codisolvente. El disolvente es el componente que tengamos en mayor proporción (generalmente están en estado líquido), el soluto es el componente en menor proporción (generalmente se incorpora en estado sólido o líquido). En algunos casos necesitamos codisolventes o cosolventes que simplemente aumentan la solubilidad del principio activo (los más típicos son la glicerina, el etanol y el propilenglicol)

La solubilidad se define como la concentración máxima de soluto capaz de disolverse en un disolvente determinado a una temperatura concreta. Si fijamos las condiciones de presión y temperatura, la solubilidad va a ser una constante de

equilibrio. El paracetamol presenta una solubilidad en agua de 12.78 mg/mL (a 20°C y presión atmosférica).

La farmacopea (Martindale) generalmente recurre a las expresiones de tipo cualitativo para expresar la solubilidad de los principios activos. Clasifica los principios activos en función de cuánto disolvente necesitan para disolver una parte de soluto (partes de disolvente, en peso, necesarias para disolver una parte de soluto):

Término	Partes de disolvente necesarias para disolver una parte de soluto
Muy soluble	Menor de 1 parte
Fácilmente soluble	1-10
Soluble	10-30
Poco soluble	30-100
Prácticamente insoluble	>1000

## 1.2. Solubilidad y expresión de la concentración

La solubilidad se puede proporcionar de diferentes maneras:

- En % en peso (%**p/p**): g de soluto por cada 100 gr de disolución.
- En %**p/v**: gramos de soluto por cada 100 mL de disolución.
- **Molaridad**: moles de soluto partido por 1000 mL de disolución.
- **Molalidad**: moles de soluto partido de 1000 g de disolvente.  
(molalidad-disolvente, dos palos verticales)
- **Fracción molar**: moles de soluto entre moles totales en disolución.

Estas tres últimas son las más precisas.

## 1.3. Análisis termodinámico del proceso de disolución

Estudiamos varios casos. En el primero tenemos un soluto líquido y un disolvente líquido. En el segundo caso un soluto sólido y un disolvente líquido. ¿Se va a disolver un soluto X en un disolvente Y de manera espontánea? La variación del incremento de la energía libre de Gibbs es igual al incremento de la entalpía de disolución menos la temperatura por la variación de la entropía de disolución. La entalpía es la energía que el sistema es capaz de intercambiar con el medio (puede ser absorción o cesión de energía). La entropía es la energía no disponible (da un grado del orden o desorden del sistema).

$$\Delta G_s = \Delta H_s - T \cdot \Delta S$$

En una primera parte tenemos que romper los enlaces entre moléculas del mismo compuesto: tanto los enlaces soluto-soluto como los disolvente-disolvente. Luego viene una segunda etapa en la que se forman los enlaces soluto disolvente.

#### Proceso de disolución (**etapas**)

El término disolución se puede utilizar indistintamente con el proceso de mezcla (cuando tenemos solutos líquidos y disolventes líquidos).

1. En una **primera etapa** el soluto tiene que vencer las fuerzas de atracción entre sus moléculas (proceso endotérmico). Para que esto suceda hay que aportar energía. Las partículas de solvente se van a tener que separar para dejar que las partículas de soluto penetren (endotérmico).
2. En la **segunda etapa** se produce la solvatación del soluto generalmente por fuerzas de van der Waals y/o enlaces de hidrógeno. Este proceso es exotérmico. Las partículas de soluto son atraídas por las partículas del solvente.

#### Segundo caso: soluto sólido y disolvente líquido

En la primera etapa se produce la fusión del sólido (el sólido pasa de sólido a líquido). Para que esto suceda, de nuevo hay que aportar energía (proceso endotérmico). Una vez que tengamos el soluto en estado líquido se va a mezclar con el disolvente y éste proceso de mezcla sería exactamente igual que el proceso de mezcla que hemos visto para solutos líquidos y disolventes líquidos, en el cual tenemos una primera parte que va a ser endotérmica y una segunda parte que va a ser exotérmica.

Resumiendo: cuando tengamos soluto líquido y disolvente líquido: únicamente se da el proceso de **mezcla**. Si es sólido (el soluto): primero una etapa de **fusión** y luego una segunda de **mezcla**.

Si queremos saber si se va a disolver de manera espontánea tenemos que conocer la entalpía y entropía de la mezcla (se sustituye en la ecuación de Gibbs) y si es negativa la energía de Gibbs entonces el proceso es espontáneo. Cuando tengamos un soluto sólido: tiene que pasar por el estado líquido y después disolverse. Para poder sustituir los parámetros en la ecuación de Gibbs, tendremos que considerar la entalpía de fusión y la entropía de fusión.

*¿Cuándo el proceso es espontáneo?* Cuando el incremento de la energía de Gibbs sea negativo (espontáneGativo)

¿Como se relaciona la energía libre de disolución con la solubilidad  $X_2$ ?

$$\Delta G_s = - R \cdot T \cdot \ln X_2$$

#### 1.4. Tipos de disoluciones (ideales, regulares y reales)

Las soluciones pueden ser ideales, regulares y reales. Las soluciones **ideales** (Ley de Raoult) son un modelo idealizado y simplificado en la cual para conocer la solubilidad ideal en la que la solubilidad solo depende de las propiedades del soluto e independiente del disolvente que utilizemos. Es un modelo idealizado que no considera las interacciones entre las moléculas de los distintos componentes. La disolución del soluto depende únicamente de las propiedades del soluto y la solubilidad ideal es independiente del disolvente.

Para que el soluto se disuelva igual, independientemente del disolvente, hay que considerar que la entalpía de la mezcla es 0 (no se absorbe ni se desprende calor). El incremento de la entalpía de disolución va a ser únicamente la entalpía de fusión

$$\Delta H = \Delta H + \Delta H_f = \Delta H_f$$

La solubilidad ideal es igual a:

$$\ln X_2 = - \frac{\Delta H_f}{R} \cdot \left( \frac{1}{T} - \frac{1}{T_f} \right)$$

No aparece en ningún lado el disolvente. En farmacia nunca nos vamos a encontrar este tipos de disoluciones ideales. La **mayoría de los principios activos en farmacia forman soluciones reales** no ideales, donde se absorbe o se desprende calor durante el proceso de mezcla.

Otro modelo que podemos utilizar para estimar la solubilidad es la **Ecuación de Hildebrand** (soluciones regulares). Estas **soluciones regulares** son aquellas en las que hay un disolvente no polar y un soluto no polar. En este caso podemos aplicar la ecuación de Hildebrand para estimar la solubilidad del principio activo. A diferencia de las disoluciones ideales, en éstas el calor de la mezcla no es cero sino que es endotérmico debido a la cohesión soluto-disolvente. Se tiene en cuenta el disolvente pero únicamente nos sirve para predecir la solubilidad de principios activos no polares. En la ecuación (que no hace falta aprender) se tiene en cuenta la variable disolvente para preparar la disolución (a diferencia de la ecuación de disolventes ideales en la que no poníamos el disolvente en ningún sitio de la fórmula). En la realidad lo que ocurre es que trabajamos con solutos polares y disolventes polares (el agua es el disolvente de

elección). Como no trabajamos en condiciones que se requieren, no merece la pena utilizar este método para el cálculo de las solubilidad.

Por tanto, predecir la solubilidad de un principio activo es complicado utilizando fórmulas. Lo que se hace es estimar la **solubilidad en agua a partir del coeficiente de reparto**, que nos va a expresar la distribución de un compuesto entre dos fases inmiscibles entre sí, una lipídica (octanol) y otra acuosa (agua). El coeficiente de reparto octanol-agua ( $k_{ow}$ ) es el más utilizado. El principio activo se distribuye entre ambas fases hasta que su concentración en octanol y en agua alcanza el equilibrio. Nos dirá si el principio activo tiene afinidad por la fase acuosa o lipídica.

## 2. Factores que influyen en la solubilidad

- Factores que dependen del **disolvente** (del medio), entre ellos: la temperatura, la constante dieléctrica/polaridad del medio y el pH.
- Las **propiedades del sólido** que queramos disolver: los polimorfismos, grado de cristalinidad, hidratos y solvatos.
- Factores que dependen de las **interacciones** que se producen en la disolución
- Otros factores que pueden afectar a la solubilidad como el efecto de los **aditivos**.

### 2.1. Factores dependientes del medio

La **temperatura**: los cambios bruscos de la temperatura durante el almacenamiento pueden afectar a la solubilidad (fármacos poco solubles y en concentración próxima a la solubilidad forman un sedimento en el fondo). De forma general podemos decir que el aumento de temperatura mejora la solubilidad. La solubilidad está relacionada con el calor de disolución (incremento de entalpía de disolución), que es igual a la variación de la entalpía de fusión más la variación de la entalpía de la muestra. Para la mayor parte de los principios activos va a ser endotérmico. Un aporte de calor facilita la solubilidad, por lo tanto, la idea es que generalmente la solubilidad de una sustancia sólida en agua se ve afectada con la temperatura. En disoluciones endotérmicas el aumento de temperatura aumenta la solubilidad PERO en disoluciones exotérmicas, el aumento de la temperatura disminuye la solubilidad.

La **polaridad**: lo semejante disuelve a lo semejante. Los líquidos polares disuelven los sólidos polares. El agua disuelve estructuras polares (sólidos cristalinos) e hidratos de carbono que presenten un elevado número de funciones polares (sacarosa). En cuanto a los líquidos apolares, disuelven sólidos apolares. Los líquidos apolares son los disolventes orgánicos, los más utilizados son el benceno, acetona,

diclorometano, tetracloruro de carbono, aceites y parafinas.

La **constante dieléctrica** es un parámetro indicador de la polaridad del medio. Nos dice si nuestro disolvente es polar o apolar. La constante dieléctrica está relacionada con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto. Más interesante que la constante dieléctrica es el requerimiento dieléctrico, que son los valores de constante dieléctrica que nos van a proporcionar la solubilidad óptima para un principio activo concreto. Ej: el requerimiento dieléctrico de la cafeína está entre 40 y 40 ¿?, por tanto la mejor mezcla de disolventes será aquella cuya constante dieléctrica esté comprendida entre esos valores.

Los valores más elevados de constante dieléctrica corresponden a los compuestos más polares (agua 80).

La influencia del **pH** del medio. Nos podemos encontrar dos tipos de principios activos: los ionizables y los no ionizables. En caso de encontrarnos con uno no ionizable los cambios en el pH del medio no influyen mucho en su solubilidad (da igual si lo tenemos disuelto a un pH de 4 o de 8). Si queremos mejorar la solubilidad de estos principios activos será más recomendable jugar con la constante dieléctricas o con el uso de co-disolventes (pero no con el pH). Si tenemos sustancias ionizables (las que más nos interesan porque la mayoría de los compuestos farmacéuticos son ácidos o bases débiles: electrolitos débiles). Cuando tengamos estos principios activos en una disolución acuosa habrá un equilibrio entre las especies no disociadas y las disociadas, en este sentido, el pH influye en el grado de ionización (y el grado de ionización influye en la solubilidad porque las especies ionizadas son más solubles en agua). Por tanto la solubilidad de los ácidos débiles se incrementa a pH alcalino y la de bases débiles a pH ácido ya que a estos pH se incrementa el porcentaje de la forma ionizada. Ej: el ácido nalidixico (ácido débil), su solubilidad se incrementa cuando trabajamos a pH 9 en vez de a pH 5 (pasa de 0.033 a 27.6 mg/mL). En principios activos anfóteros (como las proteínas, aminoácidos, sulfamidas y tetraciclinas): el comportamiento ácido o básico depende del pH. El punto isoeléctrico es aquel pH en que se produce la mínima solubilidad.

## 2.2. Factores dependientes del sólido

**Polimorfismo** es la capacidad que tienen algunos compuestos para cristalizar en más de una estructura cristalina. Polimorfo es cada forma en que un compuesto es capaz de cristalizar. En el año 95 estaban descritos 500 principios activos que presentaban polimorfismo (este efecto es bastante usual). Los polimorfos tienen la misma entidad química pero tienen diferente estructura interna. Este cambio en la estructura interna hace que el comportamiento fisicoquímico sea diferente entre

diferentes polimorfos. Ritonavir tiene 2 polimorfos, al analizar la solubilidad en diferentes mezclas hidroalcohólicas: se ve que una forma tiene siempre más solubilidad que la otra. La conclusión es que cuando diseñamos una forma farmacéutica líquida, es necesario conocer si existen polimorfos de los compuestos que intervienen. Siempre que tengamos un fenómeno de polimorfismo vamos a tener una única forma que va a ser estable a cualquier temperatura y el resto de las formas van a ser metaestables. La forma estable será la menos soluble y las formas metaestables las más solubles. Si volvemos al ejemplo del ritonavir, la forma metaestable es la que más solubilidad tiene y la forma estable es la que menos solubilidad tiene. Con el tiempo y con los cambios de temperatura, las formas metaestables tienen tendencia a convertirse en la forma estable (y como es menos soluble vamos a poder encontrar fenómenos de precipitación del principio activo) .

Cuestiones a resolver cuando tratemos con polimorfos: hay que conocer muy bien la estabilidad y solubilidad de los distintos polimorfos. Si es la primera vez que trabajamos con un principio activo deberemos determinar el polimorfo más estable. ¿Cómo determinamos si es estable? Determinando la solubilidad relativa en un disolvente concreto con los dos polimorfos (el que sea menos soluble será la forma estable). Si decidimos trabajar con una forma metaestable (porque presenta una solubilidad que sea más interesante) tendremos que estabilizarla bien para que no pase a la forma estable y habrá que conocer bien el intervalo de temperatura en el que pasa a la forma estable (y no mantenerla en ese intervalo).

El segundo factor que estudiamos es la presencia de **hidratos y solvatos**. Hay sustancias que pueden incorporar en su red cristalina el disolvente (pseudopolimorfismo). Si incorpora agua se denominan hidratos, si es otro disolvente se denomina solvatos. ¿cómo afecta esto a la solubilidad? los hidratos se disuelven mal con el agua y los solvatos se disuelven bien en agua. Esto es así porque en los compuestos hidratados existe una íntima interacción de la estructura del cristal con el agua, encontrándose en un estado termodinámicamente más estable que el de los compuestos anhidros. Es decir, que los compuestos hidratados son termodinámicamente más estables que sus homólogos anhidros y por eso va a costar más disolverlos.

Si organizamos los compuestos de más solubilidad a menor: solvatos > anhidros > hidratos.

El **grado de cristalinidad**. Hay compuestos farmacéuticos que presentan una cristalización parcial, es decir, que coexisten formas cristalinas y amorfas. ¿Cuándo nos encontramos con este fenómeno? Durante algunas operaciones farmacéuticas, por

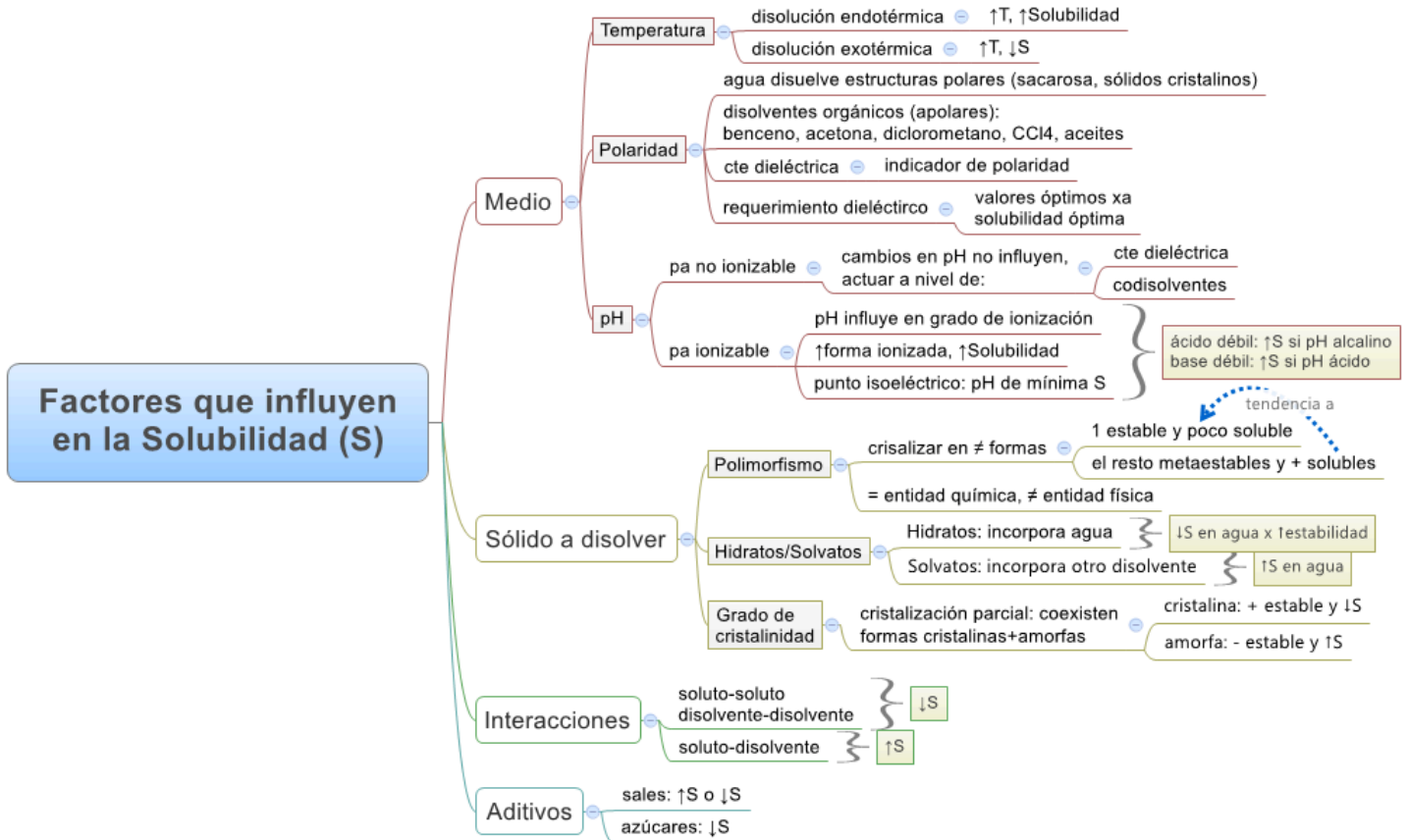
ejemplo cuando se da un cambio brusco de temperatura o pH, el principio activo va a tener que cristalinizar y si el cambio de pH o temperatura es muy brusco, no le da tiempo a cristalinizar en la forma adecuada y aparecen las dos formas: cristalinas y amorfas. Esto tiene un gran efecto a nivel de la solubilidad y la velocidad de disolución. La forma cristalina es la termodinámicamente más estable y también la menos soluble. Las formas amorfas tienen por tanto mayor solubilidad. La novobiocina presenta formas amorfas y durante el almacenamiento tienden a recrystalizar formando precipitados del principio activo.

### 2.3. Factores dependientes de las interacciones en disolución

De manera general podemos decir que las interacciones soluto-soluto o disolvente-disolvente disminuyen la solubilidad mientras que las soluto-disolvente incrementan la solubilidad. Un ejemplo de interacción soluto-soluto que disminuya la solubilidad: un principio activo con una estructura hidrófila y otra hidrófoba (reacciona consigo mismo)

### 2.4. Efecto de los aditivos

Los aditivos más comunes son la presencia de **sales**. Producen o bien un incremento de la solubilidad (efecto salino positivo) o bien una disminución de la solubilidad (efecto salino negativo). En el caso de la presencia de **azúcares**, es frecuente la preparación de formas líquidas orales: sacarosa, sorbitol, glucosa, etc. Pueden producir un efecto negativo en la solubilidad. Estas moléculas de azúcar van a reaccionar con el agua y el agua tendrá menor hueco (sitio) disponible para establecer puentes de hidrógeno, etc.



### 3. Tipos de disolventes

En este punto estudiamos los disolventes más utilizados en farmacia. A la hora de elegir un disolvente hay que tener en cuenta que sea: un disolvente de baja toxicidad, que sea estable, que no sea caro, que su manejo sea fácil, que sea versátil (que no nos reaccione con el resto de excipientes) y que presente un bajo impacto medioambiental. Hay más disolventes para fármacos que se utilizan de manera externa y menos de los que se usan de manera interna (mucho menos para los intravenosos). Vamos a ver una clasificación en base a la polaridad y en base a la solubilidad en agua.

Si los clasificamos según su **POLARIDAD** encontramos disolventes polares, semipolares y no polares (de mayor a menor, respectivamente). Los disolventes polares tienen una elevada constante dieléctrica, los semipolares tienen una constante dieléctrica intermedia y los no polares presentan una baja constante dieléctrica. El mecanismo de acción por el cual estos disolventes van a conseguir disolver los principio activo también va a ser distinto. En el caso de los disolventes **polares**, van a formar puentes de hidrógeno con el soluto y van a disolver sustancias salinas mediante interacción ión dipolo. En el caso de los **semipolares** tienen la característica de que

van a formar puentes de hidrógeno con el agua (cosolventes) y los **no polares** disuelven otros compuestos por fuerzas de London. Ej: polares (agua, alcoholes y glicoles), semipolares (ésteres, cetonas y éteres) y no polares (hidrocarburos y aceites).

También podemos clasificar los disolventes en función de si son o no **MISCIBLES CON EL AGUA**. Tenemos aquellos disolventes que **no** sean **acuosos** pero sí **hidromiscibles en agua** (alcoholes, polialcoholes, polietilenglicoles y acetona), los disolventes **liposolubles inmiscibles con el agua** que disuelven principios activos liposolubles (oleato de etilo -se utiliza en fármacos parenterales pero se oxida fácilmente-, miristato de isopropilo -bastante utilizado pero también se oxida-, aceites minerales -vaselina y lanolina que disuelven principio activo liposolubles en la preparación de cremas y lociones- y aceites vegetales -como aceites de semillas: maíz, soja y ricino-) y el **agua**. El agua es el disolvente por excelencia, la mayoría de las formas farmacéuticas van a tener agua como vehículo principal o como vehículo auxiliar. ¿cuándo utilizamos los disolventes no acuosos hidromiscibles? cuando no podamos usar el agua como disolvente principal, por ejemplo, cuando tengamos principios activos poco solubles en agua, cuando tengamos principios activos que se degraden fácilmente por el agua (hidrólisis) y cuando queramos modular o prolongar la absorción de un principio activo. ¿qué requerimientos tienen que tener los disolventes no acuosos hidromiscibles? deben ser estables, deben tener la capacidad de disolver los principios activos, tienen que ser compatibles con la formulación y deben tener inactividad fisiológica y farmacológica (no tienen que tener un efecto por ellos mismos). Los ejemplos más representativos son los alcoholes, los polialcoholes, los polietilenglicoles y la acetona.

- El **etanol** es un excipiente de declaración obligatoria y es el disolvente más utilizado, en particular para aplicaciones externas. Además de su uso como disolvente, también tiene actividad antimicrobiana (mayor del 10%) y también favorece la penetración percutánea de los principios activos. Los alcoholes se suelen utilizar en mezclas hidroalcohólicas, que se expresan como grado alcohólico en volumen y el más común es alcohol oficial de 96°C.
- El **propilenglicol** es un cosolvente de uso general (se utiliza como cosolvente para disoluciones orales, parenterales, preparaciones tópicas o soluciones aerosoles). Potencia la acción de otros conservantes (parabenos). Tiene propiedades conservantes.
- La **glicerina** (glicerol) se utiliza como cosolvente en mezclas hidroalcohólicas y la diferencia con respecto a los demás es que tiene propiedades humectantes y emolientes (muy importante en preparación de formas farmacéuticas externas: dermatológicas).

- Los **polietilenglicoles** (óxido de polietileno, polioxietileno, etc) son los polímeros de óxido de etileno, tienen consistencia variable dependiendo del peso molecular (PEG 300-400 son líquidos; 600: semisólida; >3000 sólidos). Son higroscópicos e inhiben el crecimiento bacteriano. Se utilizan para la preparación de fármacos por vía parenteral, preparaciones orales y como viscosizante en colirios.
- La **acetona** se utiliza como disolvente de polímeros y en la elaboración de micropartículas.

#### 4. Velocidad de disolución (Noyes y Whitney)

Se ve en el tema 2 de preformulación. El análisis de la velocidad de disolución informa de si un principio activo se va a disolver rápido o lento. La velocidad de disolución es la mayor o menor rapidez por la que un soluto se nos va a disolver en unas determinadas condiciones (de temperatura, agitación, etc).

La solubilidad es un concepto estático (equilibrio termodinámico: la solubilidad es la máxima concentración de soluto que se disuelve en un disolvente determinado a una presión y temperatura determinada). El concepto de velocidad de disolución es un concepto mucho más dinámico que nos va a dar la concentración de fármaco que se nos disuelve por unidad de tiempo. Es importante estudiar este concepto en este momento porque si conseguimos modificar la velocidad de disolución mediante factores tecnológicos, vamos a poder modificar también la biodisponibilidad de los principios activos.

Para que un principio activo se absorba tiene que estar disuelto en una zona próxima a la que se tiene que absorber. La velocidad de disolución de formas farmacéuticas sólidas (comprimidos, cápsulas) resulta crítica para su acción, especialmente importante para fármacos poco solubles en agua. Si la velocidad de disolución es menor que la velocidad de absorción, se compromete el aprovechamiento del fármaco y se va a condicionar su biodisponibilidad.

¿Qué sucede cuando ponemos un soluto en disolución? Al poner el principio activo en disolución se va a generar alrededor del principio activo una fina capa de solución saturada de principio activo. Esta capa es proporcional a la solubilidad del fármaco y a la superficie de contacto partículas-medio de disolución.

La ley de Noyes Whitney es la ley fundamental de la velocidad de disolución:

$$dC/dt = K \cdot S (C_s - C_t)$$

K= constante de disolución

S=área superficial del fármaco expuesto al medio de disolución  
Cs=concentración a saturación del fármaco en el solvente (solubilidad)  
Concentración del fármaco en disolución a tiempo t  
Cs-Ct=gradiente de concentración  
dC/dt=velocidad de disolución

Hay muchos factores que afectan a la velocidad de disolución, entre ellos: propiedades fisicoquímicas del principio activo (tamaño de partícula es el único que estudiamos), las condiciones del ensayo y la forma farmacéutica.

La ley de Noyes Whitney dice que la velocidad de disolución está relacionada con el área superficial de fármaco expuesta al disolvente. Por tanto, como el área es un disolvente proporcional al tamaño de las partículas, cuanto menor sea el tamaño de partícula, más rápido se nos va a disolver el principio activo. ¿Qué podemos hacer para disminuir el tamaño de partícula de los principios activos? Podemos recurrir a la micronización para disminuir el tamaño de partícula. Ya existen fármacos que tienen un principio activo micronizado, como por ejemplo la griseofulvina, que es insoluble en agua y cuando es administrada por vía oral se absorbe principalmente en el duodeno (la griseofulvina es un antimicótico producido por ciertas especies de *Penicillium*).

## 5. Hidrosolubilización de fármacos

El agua es el principal vehículo farmacéutico para preparar disoluciones. A menudo, los principios activos son insolubles en agua a su concentración terapéutica. Aunque no hay una regla estricta, se puede considerar que aquellos principios activos que se disuelvan en agua menos de 1 mg/mL en la zona de pH fisiológico, van a presentar problemas de biodisponibilidad.

Muy infrecuentemente lo que se hace es modificar la estructura química del principio activo para que sea más soluble. Otras veces se modifica su estructura física (polimorfos, solvatos) y a veces se recurre a métodos farmacotécnicos para aumentar la solubilidad (codisolventes, complejos, etc).

El método **químico** más utilizado es la formación de sales. Cuando tengamos un ácido débil lo transformaremos en su sal sódica y si tenemos un principio activo que sea una base débil deberemos preparar sulfatos, fosfatos o clorhidratos. La morfina en su forma hidratada es una molécula poco soluble en agua (apenas 1 g por cada 5 L de agua) lo que hacen las compañías farmacéuticas es producir sulfato de morfina que es 300 veces más hidrosoluble que la molécula inicial.

Como métodos **físicos**: si tenemos un principio activo que presente polimorfismo,

para mejorar la solubilidad podemos usar la forma metaestable que sea más soluble (recordar que dentro de los polimorfos la forma metaestable es la menos estable pero la más soluble). El único problema es que durante la vida útil del fármaco debemos asegurarnos de que esa forma metaestable no va a pasar a la forma estable (todas las formas metaestables tienden a la forma estable).

En cuanto a los métodos **farmacotécnicos**: podemos usar codisolventes. Recordar que la solubilidad de un compuesto no polar puede mejorarse si se altera la polaridad del medio, para ello utilizamos codisolventes (que son disolventes que tienen una acción sinérgica con el agua y aumentan la solubilidad de los principios activos). La condición es que deben ser miscibles entre sí (además de con el agua), deben ser compatibles con la formulación e inactivos fisiológica y farmacológicamente. La elección depende de las propiedades del principio activo y de la vía de administración. En vía oral y parenteral se utiliza el etanol, la glicerina, polietilenglicoles y propilenglicol.

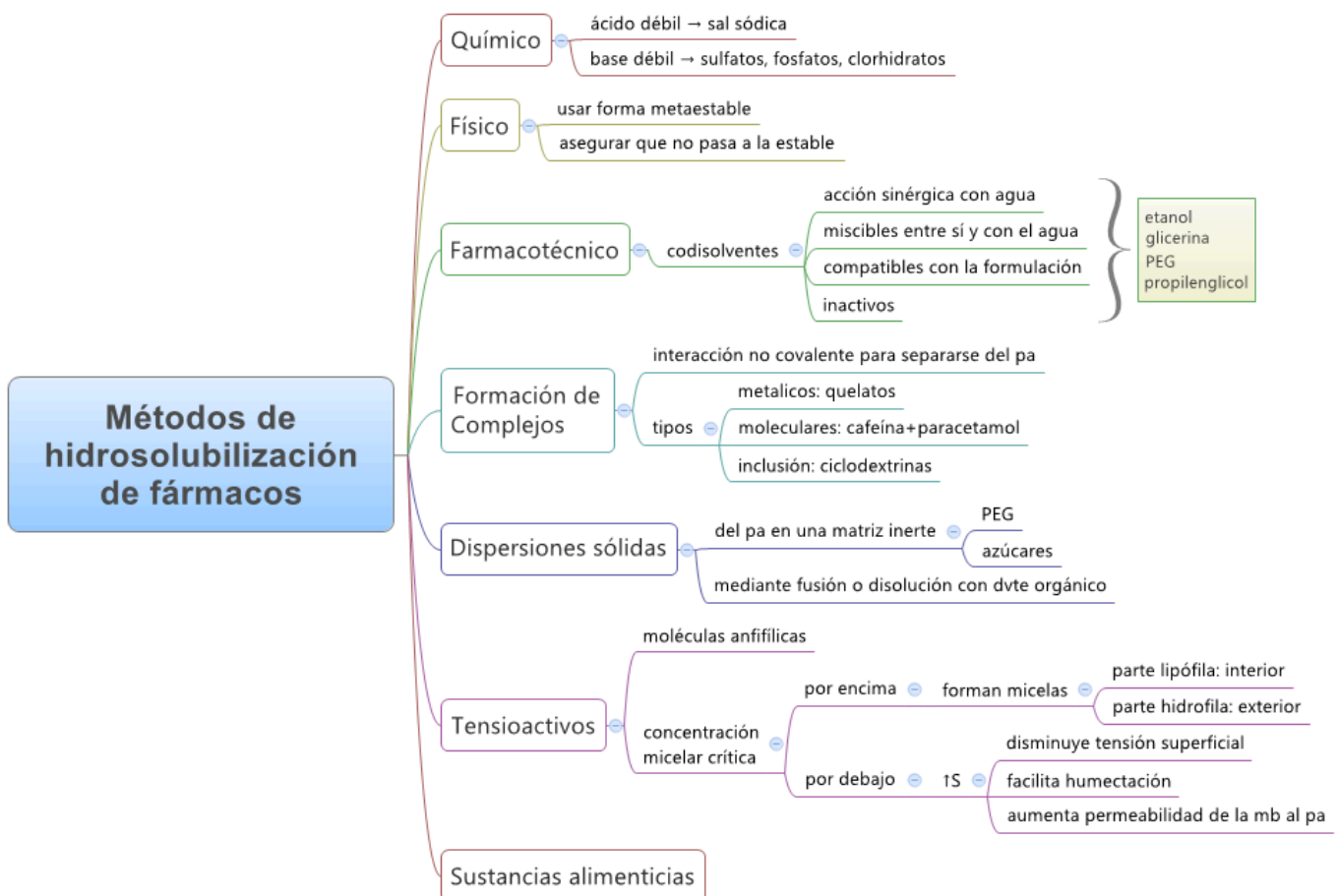
Otro método para mejorar la solubilidad de principios activos poco solubles en agua es la **formación de complejos**. En este caso se añade un ligando que se une al principio activo y forma un complejo que es soluble. Las fuerzas atractivas del principio activo y ligando deben ser interacciones no covalentes porque luego el principio activo tiene que separarse del complejo para ejercer su acción (sólo el fármaco libre tiene acción terapéutica). Tenemos varios tipos de complejos: los **metálicos** (podemos utilizar quelatos, es una molécula orgánica unida a un metal, como por ejemplo EDTA con hierro, que se utiliza para mejorar la absorción intestinal del hierro), **moleculares** (cafeína con paracetamol mejora la absorción y biodisponibilidad de la cafeína), **inclusión** (ciclodextrinas). Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos formados por un anillo de moléculas de D-glucopiranososa formando una estructura troncocónica con una cavidad interior apolar -esto permite a los solutos poco solubles en agua acomodarse en su interior-. La superficie es hidrófila debido a los grupos hidroxílicos orientados hacia el exterior lo que permite aumentar la solubilidad de solutos solubles en agua).

**Dispersiones sólidas**: son dispersiones del principio activo sólido en una matriz inerte. Como soporte se utilizan materiales hidrosolubles con alta capacidad de absorción de agua como polietilenglicoles y azúcares. La preparación se realiza mediante técnicas de fusión, disolución con un disolvente orgánico o una mezcla de ambas. Lo que tenemos que conseguir es que nuestro principio activo se encuentre disperso en la matriz de, por ejemplo, propilenglicol (en el fondo es interponer el principio activo en el vehículo). No es una simple mezcla física de 2 componentes.

Uso de **tensioactivos** para mejorar la solubilidad de los fármacos. Los

tensioactivos son moléculas anfífilas que tienen una parte hidrófila y otra lipófila. Actúan como moléculas individuales, sin embargo, a una concentración determinada (concentración micelar crítica o CMC) van a formar unas orientaciones determinadas llamadas micelas. Las micelas tienen una parte lipófila orientada hacia el interior y otra parte hidrófila orientada hacia el exterior, en contacto con el agua. Si el principio activo es muy liposoluble se encontrará dentro de la micela y si es hidrófilo se encontrará por fuera. Para que ocurra esto tiene que estar por encima de la CMC. Si está por debajo también tienen propiedades para mejorar la solubilización porque disminuyen la tensión superficial, facilitan la humectación de los principios activos y actúan sobre la fracción lipídica de la membrana aumentando la permeabilidad de los principios activos.

Hay otros métodos para mejorar la solubilidad como por ejemplo: el uso de sustancias alimenticias (aunque se desconoce el mecanismo exacto por el cual favorece la solubilidad) pero sí que se ha observado que la leche aumenta la solubilidad de la hidroclorotiazida y los zumos de frutas aumentan la solubilidad de la ciclosporina.



Caso práctico: desarrollo de una inyección de levodopa para administración por vía subcutánea (máximo volumen de 2 mL). El principio activo (levodopa) presenta las siguientes propiedades: aminoácido aromático - anfótero, ligeramente soluble en agua (1.65 mg/mL), prácticamente insoluble en alcohol, tamaño de partícula inicial de 50 micras y la dosis a administrar es 100 mg. Proponer un método para aumentar la solubilidad.

## TEMA 16: Sistemas Dispersos Heterogéneos. Emulsiones

### 1. Sistemas dispersos heterogéneos (SDH): bases fisicoquímicas

Sistemas dispersos heterogéneos (SDH de ahora en adelante): son aquellos en los que una **sustancia** (fase dispersa o fase interna) se encuentra dividida o **dispersa en el seno de otra** segunda (fase dispersante o fase externa). Suponemos dos compuestos, A y B. A es insoluble en B, no podemos disolverlo y para poder administrarlo podemos dividirlo en finas partículas o gotas dentro de la sustancia B.

Nos podemos encontrar varios tipos de sistemas heterogéneos en función de la naturaleza de las fases.

Sistema disperso	Fase interna	Fase externa
Suspensión	Sólida	Líquida
Emulsión	Líquida	Líquida
Aerosol	Sólido o líquido	Gas

La principal característica de estos sistemas dispersos es que se cortan o sedimentan. El principal problema en los sistemas **homogéneos** es que el principio activo no se disuelva en agua. En estos sistemas **heterogéneos** el principal problema es que la mezcla es inestable: el principio activo sedimenta (suspensiones) o separación de fases (emulsiones). Los sistemas son inestables principalmente por 3 motivos.

1. El primero de ellos es la **presencia de una interfase**, en el caso de las emulsiones tenemos una interfase líquido-líquido y en el caso de las suspensiones será sólido-líquido. La presencia de la interfase depende de la tensión superficial y la tensión interfacial.
2. Las partículas sólidas o líquidas presentan una **doble capa eléctrica** que influye (las interacciones que se produzcan como consecuencia de estas capas van a estabilizar o desestabilizar los sistemas heterogéneos).
3. También influye el **movimiento de las partículas** (propiedades cinéticas).

Ahora vemos una a una detenidamente

#### 1.1. Fenómenos interfaciales: tensión superficial e interfacial

La **tensión superficial** se manifiesta en la interfaz líquido-vapor. En el seno del líquido, cada molécula está sometida a fuerzas que en promedio se anulan. Las moléculas que están en la superficie están sujetas a una fuerza neta que las atrae hacia el interior del líquido. Las que están en el interior del líquido tienen fuerza neta 0 (porque se igualan). Pero las que están en la superficie, como no se igualan todas las fuerzas, presentan una fuerza neta hacia el interior (nadie les tira hacia arriba).

Todo líquido tiende de manera espontánea a disminuir su superficie hasta que su energía de superficie sea mínima. Es este fenómeno el que confiere a la superficie unas características diferentes a las del resto de líquidos y genera la tensión superficial y la energía libre superficial. En aquellos sistemas cuya relación superficie/volumen sea baja el sistema será termodinámicamente estable.

La tensión superficial puede definirse como la cantidad de energía necesaria para aumentar la superficie del líquido por unidad de área. Por lo tanto, cualquier intento de aumentar la superficie va a requerir aportar trabajo. El trabajo para expandir un líquido es diferente para cada uno de ellos.

La **tensión interfacial** es la energía libre existente en la zona de contacto de 2 líquidos. Se forma entre 2 líquidos. Las moléculas de la interfase están sometidas a fuerzas distintas a las que están sometidas las moléculas en el seno de cada uno de los líquidos. Esta fuerza evita que los 2 líquidos emulsionen espontáneamente.

Cuando preparamos una emulsión tenemos dos fases líquidas. Dispersamos un líquido en forma de gotas dentro de otro líquido. En este caso vamos a tener únicamente tensión interfacial alrededor de cada gota. Para aumentar esa superficie se requiere un aumento en la energía libre de Gibbs (aumenta al aumentar la superficie). Las partículas tienden a agruparse para reducir su área interfacial, consiguiendo que la energía libre de Gibbs sea mínima.

Todos estos problemas de la interfase se solucionan adicionando agentes tensioactivos. Son moléculas de naturaleza anfífilica y se localizan en la interfase y disminuyen la tensión superficial e interfacial. Existen distintos mecanismos que se estudian más adelante. Un ejemplo: impiden el tráfico de molécula desde la superficie hacia el interior del líquido en busca de un estado de menor energía.

## 1.2. Propiedades cinéticas

¿Cómo afecta el movimiento de las partículas en la estabilidad de la emulsión? Las partículas siguen un movimiento errático sin responder a ningún tipo de patrón (de forma aleatoria). Las partículas que tienen menos de 5 micras se mueven de esta forma. La velocidad con la que se mueven es inversamente proporcional a su tamaño y

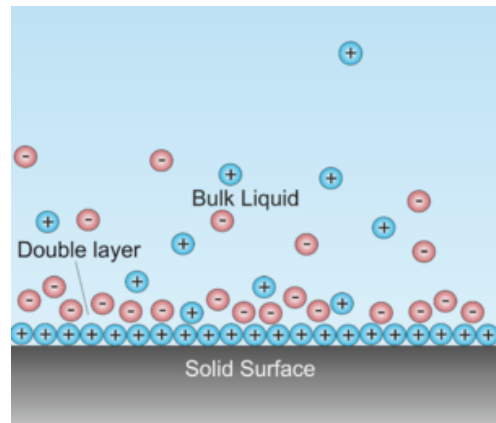
a la viscosidad del medio. Este movimiento errático se llama movimiento Browniano. También puede fluir mediante la ley de difusión: desde las zonas de mayor a menor concentración.

Entonces, éstas gotas colisionan y éstas colisiones afectan a la estabilidad. La estabilidad depende de la velocidad de colisión de las partículas y de la probabilidad de que queden unidas (agregados) aumentando su tamaño. Si aumenta el tamaño de partícula, se produce una separación de las fases. Por tanto, la formación de agregados nos va a condicionar la estabilidad, la redispersabilidad y la utilidad del sistema. Existen dos tipos de agregados, los coagulados y los floculados. Los **coagulados** siguen un proceso de agregación lento y son agregados compactos con poco disolvente. Los **floculados** siguen un proceso de agregación rápido y serán voluminosos y poco rígidos.

La fuerza de la gravedad afecta a estos sistemas. Si nuestro sistema no está estabilizado, la fuerza de la gravedad se manifiesta formando cremas (emulsiones) o un sedimento (suspensiones). La acción de la gravedad sigue la ley de Stoke (se ve más adelante).

### 1.3. Propiedades eléctricas: potencial electrocinético y teoría DLVO

Sobre la doble capa eléctrica: introducimos una partícula en un disolvente polar como el agua. Nuestra partícula presenta una carga eléctrica superficial. El hecho de que la partícula adquiera una carga eléctrica superficial va a modificar la distribución de los iones del medio en el que se encuentra dispersa (si tiene carga negativa, retiene los iones de carga contraria). Por tanto, atraerá iones de carga opuesta y repelerá iones de igual carga. Alrededor de la partícula se genera una capa compacta de contraiones (si la partícula es negativa pues habrá muchos iones positivos) y un poco más lejos habrá una electroneutralidad (habrá cargas positivas y negativas: bulk liquid). Por tanto, la partícula está rodeada de una capa de contraiones (o capa Stern S) y otra capa difusa (D) con iones de todo tipo.



La carga eléctrica de las partículas se calcula midiendo el potencial Z. El potencial Z es la diferencia de voltaje entre un plano cerca de la superficie de la partícula y el voltaje del disolvente en la zona de electroneutralidad.

La **teoría DLVO** o de potencial electrocinético. Esta teoría nos va a servir para explicar los mecanismos de estabilización de los SDH. Nos va a decir si un sistema va

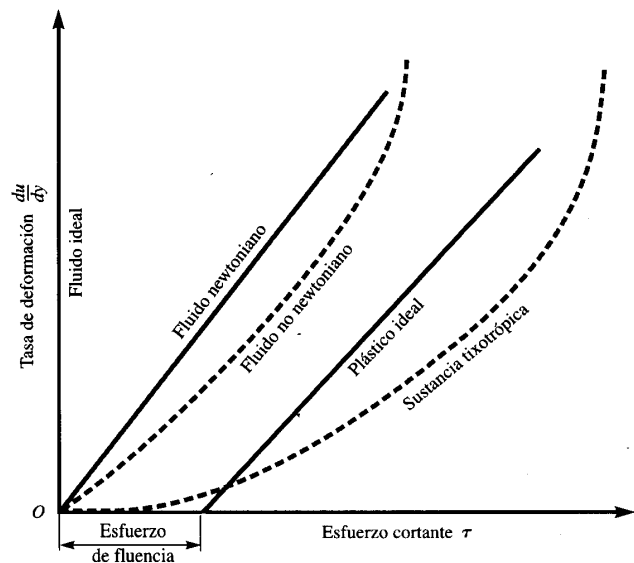
a ser estable en función de las cargas de las fuerzas de atracción y repulsión entre las partículas. Como fuerzas de atracción tenemos las fuerzas de Van der Waals. Como fuerzas de repulsión tenemos las fuerzas que son consecuencia de la doble capa eléctrica que rodea a cada partícula y las debidas al solapamiento de la doble capa eléctrica.

¿Qué sucede cuando 2 partículas se acercan? Sus dobles capas eléctricas chocan y, según el potencial  $Z$  de esas partículas, pueden pasar 2 cosas: si el potencial  $Z$  es pequeño (por debajo de 25 mV) la fuerza repulsiva entre estas dos partículas no será tan grande como para vencer las fuerzas atractivas de Van der Waals y las partículas formarán agregados. Si el potencial  $Z$  es elevado ocurre lo contrario, este potencial previene las uniones partícula-partícula y mantiene el sistema uniforme.

La teoría DLVO explica la tendencia de las partículas a agregarse o permanecer separadas al combinar la atracción de Van der Waals y la repulsión electrostática.

#### 1.4. Reología de fluidos

La reología estudia la deformación y el flujo de un sistema cuando se le aplica una fuerza. Según el comportamiento reológico, los fluidos pueden ser tanto newtonianos como no newtonianos. En los newtonianos, al aplicar la fuerza, la viscosidad permanece constante y en los no newtonianos la viscosidad cambia al aplicar la fuerza. Un ejemplo de fluido newtoniano serían las disoluciones y cuando cesa la fuerza no recupera la forma inicial. En los no newtonianos la viscosidad puede aumentar (fluidos dilatantes o espesante) o disminuir (fluidos pseudoplásticos). El 90% de los fluidos son no newtonianos, ejemplo: emulsiones, suspensiones y geles.



## 2. Emulsiones

Una emulsión es un sistema disperso de un líquido en otro con el que es inmisible. Una fase está dispersa en el seno de la otra. Tenemos una fase polar o acuosa y otra fase apolar, orgánica u oleosa. Para que este sistema sea termodinámicamente estable nos va a hacer falta la presencia de agentes

emulsificantes.

En una emulsión tenemos una fase interna, discontinua, glóbulos, gotas (diferentes denominaciones), que es la que se encuentra dispersa. También vamos a tener una fase externa que es la fase dispersante o fase continua. Y por último el agente emulsificante, también denominado tensioactivo o surfactante.

### 2.1. Tipos de emulsiones

Podemos encontrar varios tipos de emulsiones, la primera parte corresponde a la fase interna y la segunda a la fase externa: aceite en agua (O/A), agua en aceite (A/O), no acuosas (O/O), múltiples (A/O/A, O/A/O) y microemulsiones.

### 2.2. Elección del tipo de emulsiones

A la hora de preparar una emulsión hay que tener en cuenta: si la emulsión es A/O o si es O/A, qué fase oleosa elegimos y qué tensioactivos elegimos.

La elección del tipo de emulsión depende de la vía de administración. Las que se administran por vía Oral serán emulsiones de aceite en agua (O/A) para mejorar las características organolépticas de principios activos lipófilos.

En el caso de la vía parenteral se utilizan emulsiones O/A. La fase interna va a presentar tamaño de gota inferior a 0.1 micras para evitar todo el tema de agregados con los posibles efectos secundarios que puede conllevar.

Por vía tópica: se utilizan emulsiones O/A y A/O. Las emulsiones O/A son más fáciles de eliminar y las A/O son más resistentes al agua. Las emulsiones A/O son más oclusivas (impiden la evaporación del agua) y las O/A producen una sensación más fresca porque el agua se evapora más fácilmente.

### 2.3. Elección de la fase oleosa

La fase oleosa puede tener actividad farmacológica propia o bien puede ser simplemente el vehículo. En el caso de administración por vía tónica, elegimos una fase oleosa que tenga propiedades emulgentes por ejemplo. En cuanto al vehículo, no debe ser tóxico, hay que considerar las propiedades fisicoquímicas del principio activo para elegirlo (si es soluble, termolábil, etc) y considerar las posibles modificaciones en la absorción del principio activo. Algunos ejemplos: aceites de origen vegetal, parafina líquida, ceras y alcoholes grasos superiores.

**Factores que determinan la fase externa:** la **solubilidad del emulgente:** aquella fase en la que el emulgente presente mayor solubilidad será la fase continua. Esta regla se conoce como la regla empírica de Bancroft, que no consiguió demostrar

científicamente por qué sucedía esto.

**Concentración volumétrica de la fase interna:** teóricamente es posible incluir hasta un 74% de una fase interna aunque se produce una inversión de fase aproximadamente en el 60%. No es fácil estabilizar una emulsión que contenga menos del 20% de fase interna. Se clasifican según la concentración de fase interna: emulsiones diluidas (baja concentración), emulsiones concentradas (concentración elevada) y emulsiones muy concentradas (70%).

**Consistencia de las emulsiones para uso externo.** En general, las emulsiones de fase externa oleosa van a presentar mayor viscosidad que las de fase externa acuosa. Dependiendo de la viscosidad: los que tienen viscosidad alta se les denominan emulsiones cremosas (crema), los que tienen viscosidad media son emulsiones semifluidas y los que tienen viscosidad baja se denominan emulsiones fluidas (leche o loción). No hay que ignorar la aceptabilidad del paciente o consumidor ante los preparados que se apliquen por vía tópica.

#### 2.4. (Des)Estabilidad de emulsiones y mecanismos de estabilización

Una emulsión se considera que es **estable** cuando el tamaño del número de gotas de fase interna por unidad de volumen de fase externa permanece constante en el tiempo (25 gotas por 25 micras de fase externa, a la hora tiene que ser constante para que sea estable). Hay muchas causas que pueden originar la desestabilización de las emulsiones, tanto físicas, como químicas, como microbiológicas. Nos centramos en las físicas, éstas son: la formación de cremas/sedimentación, coalescencia de gotículas (ruptura de emulsión), formación de agregados (floculación), inversión de fases y crecimiento de Ostwald o difusión molecular. Inestabilidad **FÍSICA**:

En cuanto a la **formación de cremas**, ocurre cuando nuestro sistema está en reposo y es debido a la acción de la gravedad y a la diferencia de densidades entre la fase interna y externa. Si la fase interna es menos densa que las de la fase interna, tienden a acumularse en la superficie de la emulsión y se formarán cremas. Este proceso de formación de cremas por sedimentación no implica la coalescencia ni la agregación de las gotas. Es un proceso reversible y la emulsión se reconstituye por agitación, el problema es que desde el punto de vista farmacéutico el aspecto de la emulsión no va a ser homogéneo (al paciente no le gusta), vamos a tener errores de dosificación y aunque no implique agregación de gotas, es posible que la emulsión se rompa. ¿Cómo podemos disminuir la velocidad de sedimentación? Disminuyendo el tamaño de gota en la emulsión, trabajando con fase interna y externa con densidades lo más parecidas posibles, aumentando la viscosidad de la fase externa (metilcelulosa en emulsiones de tipo O/A-parafina o la parafina en emulsiones A/O), almacenar las

emulsiones a baja temperatura.

**Coalescencia de gotículas** (ruptura de emulsión): es un proceso por el cual las gotículas se unen para formar gotas mayores. Tiene su origen en la tensión interfacial entre las fases acuosas y oleosas. Si el proceso continúa se produce la separación de las fases. Es un proceso irreversible porque se destruye la película de tensioactivos.

**Agregación:** se pueden formar 2 tipos de agregados (floculados, que son fácilmente redispersables y los coagulados, que son difícilmente redispersables y originan problemas de estabilidad importantes). La formación de agregados consiste en la unión de los glóbulos de la fase dispersa en agregados. La diferencia con la coalescencia es que la agregación es reversible (la película de tensioactivos permanece intacta) y en la coalescencia esa película se destruye.

**Inversión de fases:** la emulsión se nos puede cortar por este fenómeno. Ocurre en emulsiones que tienen una elevada concentración de fase interna, por cambios bruscos de temperatura o por adición de otros compuestos. Existe una temperatura de inversión de fases (específica para cada emulsión) y es la temperatura a la cual la emulsión cambia de signo. Para cada emulsión hay una temperatura para la cual se produce la inversión de fases. Ocurre principalmente durante la preparación de las emulsiones y es poco probable que durante el momento de almacenamiento se nos invierten las fases (a no ser que la emulsión interactúe con algún componente del envase).

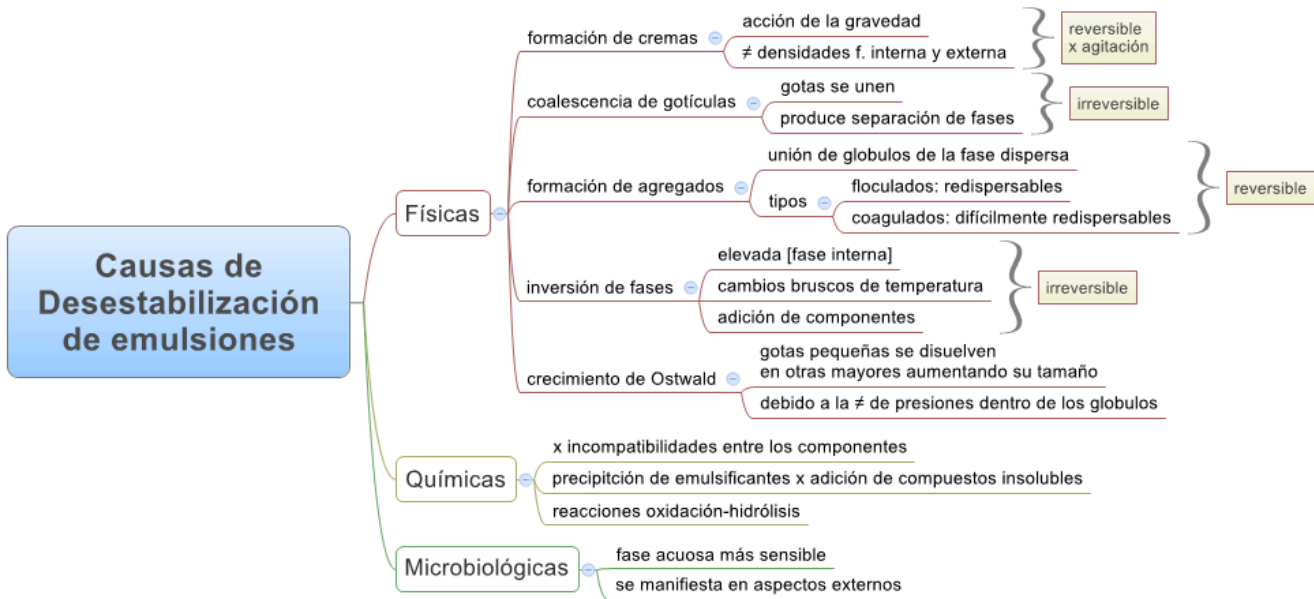
**Crecimiento de Ostwald** o difusión molecular: en este fenómeno lo que sucede es que las gotas más pequeñas se disuelven en otras mayores aumentando su tamaño. Debido a la diferencia de las presiones internas entre glóbulos de distinto tamaño.

Resumiendo todos estos fenómenos, encontramos fenómenos **reversibles** (formación de agregados, estratificación: formación de crema) y fenómenos **irreversibles** (inversión de fases y coalescencia). Pero hay que tener en cuenta que es posible que los reversibles se conviertan en irreversibles con el tiempo.

Inestabilidad **QUÍMICA:** producida por incompatibilidades entre los componentes (tensioactivos con carga opuesta). También puede deberse a precipitación de emulsificantes por adición de compuestos en los que son insolubles en presencia de electrolitos. Hay un tipo de reacciones químicas (enranciamiento-oxidación-hidrólisis), que son reacciones con el oxígeno atmosférico o por la acción de microorganismos.

Inestabilidad **MICROBIOLÓGICA:** Las emulsiones se pueden romper por contaminación microbiológica. Las emulsiones de fase externa acuosa van a ser más

sensibles a la contaminación. La contaminación se manifiesta en aspectos externos de la emulsión.



Para estabilizar las emulsiones vamos a añadir agentes emulsificantes que van a tener dos objetivos: evitar el acercamiento de las gotas y dificultar la ruptura de la película interfacial.

A continuación vamos a ver los principales **MECANISMOS DE ACCIÓN** de los tensioactivos. En primer lugar los tensioactivos estabilizan **termodinámicamente** la emulsión: reducen la tensión interfacial y de esta forma se estabiliza el sistema. Es el primer mecanismo que pensamos a la hora de estabilizar la emulsión. Podemos estabilizar una emulsión desde un punto de vista **electrostático**: favoreciendo que las partículas se repelan y esto se hace modificando el potencial Z de las partículas (y cuando chocan en vez de permanecer agregadas, se repelen). Este sería el mecanismo de los tensioactivos **iónicos**. Podemos estabilizar la emulsión **mecánicamente**, en este caso en la interfase se van a adherir moléculas que van a estabilizar mecánicamente la emulsión. Forman una interfase fuerte y elástica. Es el caso de tensioactivos **no iónicos** (son menos tóxicos y menos dependientes de pH).

También podemos producir cambios en las **propiedades reológicas**: viscosidad (restringe la movilidad de las gotas y las colisiones y retardan la formación de cremas). Está condicionada (la viscosidad) a que la reología del sistema resultante sea aceptable para su aplicación, es decir, el paciente no se puede poner un cemento armado sobre la piel.

## 2.6. Preparación de emulsiones

### **2.6.1. Formación de emulsión mediante dispersión**

Se produce una ruptura de la fase interna en gotas y estas gotas deben estabilizarse en la fase continua antes de que se produzca la coalescencia. Hay una serie de factores críticos en este método de preparación: sobre todo la temperatura (un aumento provoca una disminución de la tensión superficial y la viscosidad y por lo tanto un aumento de temperatura favorece la emulsificación pero también nos aumentará el movimiento de las partículas y favorecerá la coalescencia. Hay una temperatura crítica a la cual se mezclan las fases, que estará por encima de la temperatura de fusión de la fase oleosa siempre. La temperatura también es crítica porque nos modifica la solubilidad de los tensioactivos no iónicos y produce su migración entre las fases).

### **2.6.2. Inversión de fase**

Si nuestra emulsión final es O/A pues empezamos preparando una emulsión contraria (A/O) concentrada. De tal manera que lo que predomina es la fase interna y la fase externa forma una fina película entre esa fase interna que va a ser muy inestable y que se va a romper fácilmente en gotas. Si seguimos añadiendo fase interna, provocamos la inversión de fases (se produce la coalescencia) y la fase externa que era la minoritaria se transforma en las gotas de la fase interna.

Sabremos si se ha producido la inversión de fases si se ha producido un cambio en la viscosidad de la emulsión.

Resumen: Preparar emulsión concentrada de signo contrario (fase interna en gotas y fina película de fase externa), al seguir añadiendo fase interna se produce la ruptura y se cambian las fases.

### **2.6.3. Temperatura de inversión de fases**

Se basa en el efecto que ejerce la temperatura en la solubilidad relativa de los tensioactivos en ambas fases y que determina el signo de la emulsión. Se producen emulsiones estables y de pequeño tamaño de gota ya que cerca de la TIP; la tensión interfacial se reduce y se forman gotas de pequeño tamaño. Los de HLB elevado son hidrosolubles y los de HLB bajo son liposolubles (esto en teoría, en la práctica lo tensioactivos no iónicos dependen de la temperatura y no siguen esta norma, porque si los calentamos, pasan de ser hidrosolubles a ser liposolubles y por otro lado: la fase externa viene determinada por la solubilidad el tensioactivo, si jugamos con la temperatura podemos invertir las solubilidades de los tensioactivos).

Ejemplo: preparar una emulsión A/O por el método de la temperatura de inversión de fases. Preparamos una emulsión de signo contrario (O/A) utilizando un tensioactivo no iónico (Tween 20 en el que la temperatura afecta a su solubilidad). Si aumenta la

temperatura, disminuye la hidrosolubilidad del tensioactivo (tiene HLB 16), aumenta el tamaño de gota y la emulsión se rompe. A su vez, aumenta la lipofilia del tensioactivo y estabiliza una emulsión A/O.

#### **2.6.4. Agitación intermitente**

El tiempo que estamos agitando la emulsión es igual de importante que la temperatura y juega un papel importante en la estabilidad de las emulsiones. Por una parte vamos a tener que agitar para que se nos formen bien las gotas pero si es excesiva favorecemos la coalescencia.

La emulsificación se hace mejor si se interrumpe la agitación con periodos de descanso porque en reposo el emulgente difunde hacia la interfase y facilita la formación de gotículas (no lo hacíamos así en prácticas porque no daba tiempo).

Emulsificación eléctrica:

Está basado en el uso de un campo eléctrico para dispersar las fases, en este caso la fase interna pasa por un capilar a través de un campo eléctrico. La interfaz se carga eléctricamente, aumentando la inestabilidad y favoreciendo la ruptura de fase interna, formándose gotas que se dispersan en la fase externa.

Equipos que se utilizan en la industria: agitadores mecánicos, homogeneizadores, ultrasonidos, molinos coloidales. Es importante saber que el equipo elegido determina el tamaño de gota de la emulsión final.

agitación mecánica (10 micras) > molino de coloides (5) > ultrasonidos (1) >  
homogeneizadores (300 nm)

El agitador mecánico está formado por unas hélices dispuestas en una varilla. No se aconsejan cuando la mezcla tiene alta viscosidad, o se desea pequeño tamaño de gota o se quiere evitar la formación de espuma. Este método tiene el tamaño de gota más grande.

Los homogeneizadores fuerzan la dispersión de un líquido en otro pasando la mezcla de ambos por un orificio a presión elevada. Fuerza el paso de la muestra a presión elevada y se dispersa la fase interna en la fase externa (da tamaño de gota pequeños). Es difícil controlar la temperatura

Los ultrasonidos tienen un tamaño de gota pequeño pero el inconveniente es que son más caros que los que hemos visto

Los molinos coloidales la mezcla líquida es succionada a través de una abertura

por un rotor que gira a alta velocidad. Se forman gotas de pequeño tamaño.

## 2.7. Caracterización de las emulsiones y control

Propiedades de emulsiones: caracterizar el tamaño de glóbulo, determinar el signo (dependiendo de la vía de administración utilizamos una u otra: método de la gota, colorantes -según el colorante sea lipófilo o hidrófilo se teñirá la fase en la que es soluble-, conductividad eléctrica, etc), caracterizar la temperatura de inversión de fases y la velocidad de formación de cremas y de sedimentación.

Comunes a todas las formulaciones semisólidas y pastosas: caracterización de propiedades reológicas, test de extrusión, viscosidad.

Ensayos de estabilidad de la formulación: en condiciones drásticas de temperatura, centrifugación, agitación, etc

Para todas las formulaciones farmacéuticas: estudios microbiológicos, organolépticos, de control de envasado.

## 3. Emulsificación y agentes emulsificantes

### 3.1. Elección del emulgente

No hay ninguna regla empírica que diga que un determinado tensioactivo o una mezcla de emulgentes nos va a dar una emulsión estable. Hay que hacerlo de forma empírica. Los emulgentes se eligen de forma particular para cada emulsión y deben ser estables, con inercia química, inocuos, adecuados al tipo de emulsión (O/A o A/O), adecuados a la vía de administración (hay muy pocos para vía parenteral), no puede modificar la velocidad de absorción del principio activo. Los tensioactivos son un tipo de emulgentes, pero hay otros tipos de emulgentes.

Tipos de **emulgentes**: coloides hidrófilos (materiales naturales), tensioactivos y sólidos finamente divididos. El mecanismo de acción entre ellos es diferente. Los coloides hidrófilos afectan a la viscosidad y los sólidos finamente divididos actúan como una barrera mecánica.

Todos ellos tienen en común que se van a colocar en la interfase, pero de distinta forma. Los coloides hidrófilos se colocan formando un película multimolecular. Las partículas sólidas forman una capa de adsorción y los tensioactivos forman una película monomolecular.

1. Los **tensioactivos**, según la carga que presenten, van a ser tensioactivos aniónicos, catiónicos, anfóteros y no iónicos.
2. Los **coloides y materiales de origen natural** pueden ser: derivados de estero

(cera abeja, lanolina -grasa/alcoholes de lana-) y coloides hidrófilos (O/A) (polisacáridos vegetales/semisintéticos). Ejemplo: carboximetilcelulosa sódica y goma acacia. La mayoría de estos compuestos hay una gran variabilidad interlote y mayor contaminación por uso de compuestos vegetales.

3. Las **partículas sólidas finamente divididas** tenemos los hidróxidos de metales pesados, arcillas y pigmentos. Se administra junto con otros emulsificantes que aumenten la viscosidad.

→ Los tensioactivos **no iónicos** son los más importantes de los tensioactivos por no poseer carga: presentan pocos problemas de compatibilidad, no interaccionan con otros componentes de la formulación, presentan baja toxicidad y se pueden administrar por vía oral, tópica y parenteral. Ejemplos: los ésteres del sorbitán (span), los polisorbatos (tween) y los alcoholes grasos (alcohol cetílico). El inconveniente que tienen es que su solubilidad es sensible a cambios de temperatura.

→ Los tensioactivos **aniónicos** tienen una cabeza polar negativa. El problema que presenta es que son muy tóxicos (demasiado irritante para uso interno y solo se destinan para uso tópico). No obstante son muy económicos. Los más típicos son jabones y compuestos sulfonados y sulfatados.

→ Los tensioactivos **catiónicos** tienen una cabeza polar positiva. También presentan toxicidad pero la ventaja que tienen es que son bactericidas (se utilizan para formulaciones desinfectantes). Son incompatibles con los tensioactivos aniónicos y tienen pH alcalino. Los ejemplos típicos son sales de amonio cuaternario y de piridinio.

→ Los tensioactivos **anfóteros** tienen cabeza polar positiva o negativa en función del pH. Ej: lecitina (fosfolípido) indicada en nutrición parenteral.

La ley de Bancroft decía que aquella fase en la que el tensioactivo sea soluble, será la fase externa. La escala HLB (Griffin) clasifica los emulgentes según su balance hidrofilia-lipofilia. Informa sobre el tipo de emulsión que se nos formará. No informa sobre la cantidad de emulgente para formar emulsión estable. Por encima de 8, emulsiones O/A, por debajo de 8 emulsiones A/O. Una forma de aumentar la solubilidad de los principios activos en agua es añadir tensioactivos (pero de HLB elevado).

Tenemos un HLB final (también llamado crítico, óptimo o de requerimiento) que es el valor de HLB de una fase lipófila que permite obtener la emulsión más estable. Si utilizamos una mezcla de emulgentes o de fases lipófilas, el HLB crítico depende del HLB de cada uno de ellos y del % en que se encuentran.

Las **emulsiones múltiples** son sistemas complejos (O/A/O, A/O/A) y se utilizan como sistemas de liberación controlada de principio activo.

Las **microemulsiones** comparten propiedades con las micelas y con las emulsiones. Con las micelas porque se van a producir de manera espontánea. Están formadas por una fase acuosa y oleosa, emulgente y coemulgentes (alcoholes de cadena corta). Se utilizan sobre todo por vía transdérmica y tópica y se utilizan ampliamente en cosmética. También se usan en la administración oral de sustancias liposolubles.

Son sistemas termodinámicamente estables por el tamaño que tienen las gotas (menor a 0.1 micra). Comparativa emulsión-microemulsión:

Emulsión	Microemulsión
Opaca	Transparente
Tamaño de gota mayor de 1 micra	< 0.1
Homogeneización	Espontánea
No estable termodinámicamente	Estable

# Tema 17: Sistemas dispersos heterogéneos III.

## Suspensiones y geles

### 1. Suspensiones: concepto y aplicaciones

Una suspensión implica siempre una **dispersión de partículas insolubles de un sólido en un líquido**. Si la partícula es soluble forma parte de una solución y no es lo mismo. Si la solución es saturada: el producto soluble supera la solubilidad y hay precipitado que no se disuelve. En general poseen un tamaño de partícula mayor de una micra.

Se administran por vía oral o por vía parenteral y tópica.

Sólo deben formularse cuando aportan una ventaja importante con respecto a otras formulaciones. Entre las **principales ventajas**: pacientes con dificultades para ingerir formulaciones sólidas, medicamentos que sean poco estables en disolución (en suspensión ganan estabilidad), en formulaciones de adsorbente de toxinas o para neutralizar el pH (no se utiliza frecuentemente), cuando se desea aumentar la velocidad de liberación y cuando se quiere mejorar el sabor de los productos (enmascara mejor el sabor desagradable).

La mayor **desventaja** o el principal problema que tienen este tipo de suspensiones (fenómeno que siempre se da, se llama fenómeno de Caking), que implica la formación de un sedimento no redispersable.

Una suspensión es **estable** cuando la distribución de tamaños de partícula es uniforme y no se forman agregados. Tiene que ser homogénea durante el tiempo mínimo establecido (no sirve si solo es estable los primeros 5 minutos), el sedimento debe ser resuspendible, la viscosidad debe ser aquella que permita la no sedimentación (por tanto la redispersión) además de permitir la dosificación y evitar la sedimentación, el tamaño de partícula debe ser lo más pequeño y homogéneo posible.

### 2. Formulación de suspensiones: Humectación

Si el principio activo es mejor o peor humectante es la principal causa de estabilidad de las suspensiones. Para controlar la humectación: lo que nos interesa obtener es un **sistema tixotrópico**, un sistema de estos es aquel que en situación de reposo tiene una estructura viscosa (como de gel) pero que se rompe cuando la agitamos. Para que la fase sólida se disperse en la líquida, es indispensable que las partículas del sólido sean humectadas por el líquido.

Se distingue entre los sólidos **hidrofilicos** (fácilmente humectables) y sólidos **hidrofóbicos** (se humectan con dificultad y hay que usar agentes humectantes en la formulación. La humectación depende de la tensión interfacial sólido-líquido. Dependiendo de ésta tensión el sólido podrá ser más o menos humectable).

La ecuación que nos indica el mayor o menor **grado de humectabilidad** de un sólido es la denominada ecuación de Young, generalmente se aplica cuando tenemos fármacos sólidos de naturaleza hidrofóbica, de tal manera que esas partículas tienden a humectarse con mucha dificultad (baja humectabilidad). Lo que relaciona esta ecuación es la influencia de la tensión superficial ( $\gamma$ ) del líquido sobre el ángulo de contacto sólido-líquido:

$$\cos \alpha = \frac{\gamma \cdot sg - \gamma \cdot sl}{\gamma \cdot lg}$$

sg: interfaz sólido-gas

sl: interfaz sólido-líquido

lg: interfaz líquido-gas.

Dependiendo del valor del ángulo alfa, tendremos un sólido con mayor capacidad de sedimentar o menor. Cuanto menor es el ángulo de contacto, mayor es la humectabilidad del sólido. Cuando es bajo, se procede con el uso de tensioactivos (que modifican la tensión superficial). Las suspensiones son formulaciones idóneas para fármacos con sabor desagradable y preparaciones de liberación retardada.

Como principales humectantes, se utilizan:

- **Tensioactivos**. pueden presentar algunos inconvenientes como la formación de espumas o de un sistema defloculado. Se usan: en la vía oral (Tween y Span), en la vía parenteral (polisorbatos y lecitinas), en uso externo (lauril sulfato sódico). La vía oral siempre es la preferida.
- **Coloides hidrofílicos**: CMC (carboximetilcelulosa), goma arábiga, tragacanto, alginatos.
- **Disolventes solubles en agua**: etanol, glicerol y glicoles...

### 3. Formulación y estabilidad

#### 3.1. Sedimentación: sistemas floculados y defloculados

El principal desencadenante de la inestabilidad de una suspensión es la sedimentación (peor parámetro). La sedimentación afecta muchísimo a la estabilidad sobre todo si el sedimento no es redispersable. La sedimentación se estudia mediante la ecuación de Stokes que depende del tamaño de partícula, de la densidad e

inversamente proporcional de la viscosidad del medio. A mayor radio de partícula, mayor sedimentación y a mayor viscosidad, menor sedimentación.

En la formulación de la suspensión se debe evaluar la velocidad de sedimentación, que en la práctica se suele expresar por el cociente R, siendo igual al cociente entre la altura del sedimento frente a la altura inicial ( $h_s/h_0$ ).

En prácticas estudiábamos las diferencias entre sistemas floculados y defloculados. Una suspensión **floculada** es aquella que forma agregados, la velocidad de sedimentación es rápida, los sedimentos son menos compactos y redispersables, tienen peor apariencia y (tienen) la necesidad de redispersión para asegurar la dosis.

En el caso de las suspensiones **defloculadas**: las partículas permanecen aisladas sin formar agregados, cuando se da la sedimentación la altura es muy pequeña, la velocidad de sedimentación es lenta y no suelen ser redispersable (no es conveniente su uso). También se pueden producir coagulados, que son sedimentos densos y compactos que tampoco se redispersan fácilmente.

Lo ideal es conseguir una suspensión de tal manera que la floculación esté controlada, para controlar la floculación hay que controlar el tamaño de partícula, pero sobre todo la viscosidad del medio: la mejora alternativa es el método de floculación controlada que implica formular una suspensión floculada con baja velocidad de sedimentación, mediante el aumento de la viscosidad. Para ello, pueden utilizarse diversos tipos de floculantes electrolitos y metales mono y divalentes (acetatos, citratos, fosfatos), tensioactivos iónicos (que actúan neutralizando las cargas) y no iónicos (que actúan por efectos estéricos) y polímeros (alginatos y derivados de celulosa).

### 3.2. Tamaño de partícula y crecimiento de cristales

Se debe elegir un tamaño de partícula adecuado y no sometido a variaciones. Por ejemplo si pensamos en la vía ocular, partículas que sean excesivamente grandes (mayor de 5 micras) tienen una textura desagradable y provocan irritación. La velocidad de sedimentación es menor con partículas de pequeño tamaño. Las modificaciones del hábito cristalino (una sustancia puede sufrir cambios en el hábito cristalino o transiciones polimórficas) pueden influir en la sedimentación (varía tamaño de partícula, apariencia y en la mejor o peor redispersabilidad del sólido). El crecimiento cristalino es importante en principios activos poco solubles. Podemos encontrarnos con la formación de cristales a partir de un sólido que hacen que la velocidad de sedimentación sea mayor. Las transiciones polimórficas pueden modificar el tamaño de partícula y aumentar el precipitado.

### 3.3. Reología

Nos referimos a aspectos relacionados con la viscosidad. Cuando se formula una suspensión, desde un punto de vista reológico, interesa que:

- En reposo, **almacenaje**, etc: la viscosidad aumente para evitar la sedimentación y agregación. Cuando la viscosidad es grande se evita la sedimentación.
- Cuando se **agita**: la viscosidad debe disminuir para que se pueda resdispersar en el principio activo.
- **Después de la dosis**: la viscosidad tiene que volver a aumentar para evitar la inestabilidad.
- Los sistemas floculados tienen una viscosidad aparente mayor que las suspensiones originales y cumplen estos requisitos reológicos.

### 3.4. Viscosidad

Se utilizan diversos tipos de **agentes viscosizantes**:

- **Polisacáridos**: goma arábiga, almidón, tragacanto.
- **Derivados de celulosa**: CMC.
- **Carbopol**: co-polímeros sintéticos de ácido acrílico con alil sacarosa. A pH entre 6 y 11 aumenta la viscosidad de forma considerable.
- **Dióxido de silicio coloidal**, cuando se dispersa en agua, forma una red tridimensional.

## 4. Métodos de preparación

Los métodos son los de precipitación y dispersión. El método de **PRECIPITACIÓN** se divide en dos, dependiendo de cómo tenga lugar la precipitación del sólido: por cambio de pH o por adición de un disolvente orgánico.

Si es por **cambio de pH**: se utiliza para formar suspensiones de principio activo cuya solubilidad es pH dependiente y el tamaño de partícula de las suspensión depende de la agitación, velocidad de precipitación, concentración inicial del soluto, etc.

La precipitación mediante la **adición de un disolvente orgánico** se utiliza generalmente con principios activos insolubles en agua de tal manera que disuelto el principio activo en un disolvente orgánico (en el que sea soluble), éste disolvente orgánico debe ser miscible con el agua y todo ello se añade sobre la fase acuosa y precipita. Entre los inconvenientes de este método está la eliminación del disolvente orgánico, la preparación en condiciones estériles, el control de la temperatura, velocidad de precipitación, etc.

El método de **DISPERSIÓN** implica la adición de un sólido finamente pulverizado

a la fase acuosa. La pulverización puede ser por micronización por ejemplo. Los equipos utilizados son similares a los utilizados en la preparación de emulsiones (a nivel industrial). Los aditivos que se utilizan son correctores de la densidad y del pH, colorantes, aromatizantes, humectantes, conservantes, edulcorantes.

## 5. Caracterización y control

La evaluación de la estabilidad incluye ensayos a tiempo cero y tras distintos períodos de almacenaje y la comparación de la estabilidad relativa de series de suspensiones.

Ensayos:

- **Volumen de precipitación:** Evalúa la estabilidad física en función de la velocidad de sedimentación y de la facilidad de redispersión, por agitación. La redispersión es mejor para valores altos de R ya que se forman floculados voluminosos. Centrifugación: Provoca una sedimentación más rápida. Se utiliza mucho en la preformulación para comparar la estabilidad relativa de diferentes series.
- **Métodos reológicos:** Se utilizan para evaluar la estabilidad tras el almacenaje. Se compara la estructura del sistema envejecido con el inicial. A veces, se determina la viscosidad aparente en distintas zonas de la muestra.
- **Tamaño de partícula y medidas electrocinéticas:** El tamaño de partícula se determina por: microscopía, difracción de luz láser, contadores Coulter. Las medidas electrocinéticas evalúan el potencial Z, para el cual la estabilidad es máxima.

Tipo de formulación/determinaciones a realizar:

- **Magistral:** caracteres organolépticos.
- **Magistral tipificada y preparados oficinales:** caracteres organolépticos y verificar el peso o volumen.
- **Elaboración de lotes:** caracteres organolépticos, velocidad de sedimentación, densidad relativa, pH, control microbiológico, verificación de peso y volumen.

## 6. Geles: concepto y tipos (segunda parte del tema)

Un gel es un **sistema coloidal semirígido** con un mínimo de **dos componentes**, en el que ambos **se distribuyen de forma continua** a través del sistema. En los geles, una sustancia (fase dispersa) forma una matriz tridimensional en el seno de un líquido (fase dispersante). Principalmente se aplican sobre la piel y mucosas, para ejercer una

acción tópica.

Los geles se puede clasificar atendiendo a diversos aspectos:

### 6.1. Por su comportamiento frente al agua

Tenemos dos tipos de geles: geles hidrófilos (hidrogeles) y geles hidrófobos (oleogeles o lipogeles).

Los geles **hidrófilos** la fase dispersante está formada por agua, glicerol, propilenglicol u otros líquidos hidrófilos, y en general el agente gelificante es una sustancia polimérica (Carbopol). Como ventajas se pueden citar que son bien tolerados, son fácilmente lavables (no dejan residuos) y que producen sensación de frescor. Entre los inconvenientes están la incompatibilidad con numerosos principios activos y su tendencia a la desecación (se evapora la fase dispersante).

Los geles **hidrófobos** son vehículos oleosos oclusivos de muy diversa consistencia. Por ejemplo, los geles para el tratamiento de dermatitis crónica por su acción emoliente y lubricante. Los lipogeles se utilizan especialmente en formulaciones oftálmicas. Están constituidos, en general, por bases hidrocarbonadas (mezclas de parafina y gelatina), productos grasos semisintéticos, y Plastibases (R) obtenidas por fusión a alta temperatura seguida de enfriamiento rápido de parafina líquida y polietileno.

Los lipogeles, además, pueden contener componentes adicionales como ceras, que se utilizan en proporciones reducidas para incrementar la consistencia y por tanto la estabilidad de los lipogeles, y derivados de lanolina y alcoholes grasos, como el cetílico y el cetosteárico usados con el mismo fin.

### 6.2. Por el número de fases

Los geles pueden ser **monofásicos**, compuestos por una fase líquida, con un solo componente o con una mezcla de disolventes miscibles; o **bifásicos**, compuestos por dos fases líquidas inmiscibles, formando una estructura transparente, con propiedades de un semisólido.

### 6.3. Según su viscosidad

Pueden ser fluidos, semisólidos o sólidos.

### 6.4. Por su estructura

Se clasifican en geles elásticos y no elásticos. Los geles **elásticos** se regeneran por hidratación. Pueden absorber cantidades elevadas de líquido, que penetra en la matriz del gel, aumentando mucho su volumen (imbibición o hinchamiento); pero también el sistema se contrae cuando el líquido intersticial sale fuera de la red

polimérica (sinéresis) (Ejemplo: agar, almidón).

Los geles **no elásticos** se hacen vítreos por secado y pierden elasticidad. No se hinchan; pueden absorber más disolvente pero no cambian de volumen (Ejemplo: gel de sílice).

### 6.5. En función de la naturaleza de la fase interna y origen

Pueden ser sustancias orgánicas e inorgánicas. Las sustancias **orgánicas** pueden ser polímeros naturales (Agar, alginatos, gomas), naturales modificados (Carboximetilcelulosa, o cualquier derivado de celulosa) y polímeros sintéticos (Carbopol). En la sustancias **inorgánicas** tenemos el sílice (Aerosil), además de otras sustancias como el óxido de aluminio.

En la gelificación, las sustancias que intervienen suelen ser normalmente polímeros, que pueden ser iónicos o aniónicos.

- Goma arábica es aniónico.
- Goma tragacanto: no iónico
- Carbopol: aniónico, soluble en agua y aceite, los geles pseudoplásticos y la viscosidad es máxima a pH entre 6-11.
- Sílice coloidal: aniónico.
- Hidroxipropilcelulosa: no iónico.

## 7. Mecanismos de formación de un gel

Existen dos mecanismos:

1. Mecanismo **dependiente de pH**. Se da con polímeros que gelifican a determinados valores del pH. En general, dan lugar a disoluciones ácidas, de aspecto lechoso, que al neutralizarlas con una base adecuada aumenta la viscosidad y disminuye la turbidez del sistema.
2. Polímeros que gelifican **independientemente del pH** debido a que: la rigidez del sistema aumenta cuando se forman puentes de hidrógeno entre el disolvente y el polímero. Éste absorbe agua y gelifica.

## 8. Estabilidad e incompatibilidades

Factores que afectan a la estabilidad: temperatura, cambios de pH, agitación, luz, presencia de electrolitos, etc. Los geles que contienen **polímeros acrílicos** se alteran por la luz y por la presencia de iones metálicos. Los agentes gelificantes de **origen natural** y los **derivados de celulosa** precisan un control microbiológico. Los **polímeros de naturaleza aniónica** son incompatibles con conservadores catiónicos.

Es conveniente añadir un humectante para evitar la desecación por evaporación de agua.

## 9. Formulación y elaboración de geles

La preparación de geles es sencilla. Hay que cuidar que no se incorpore aire durante el proceso de mezclado de componentes. Los componentes son: el líquido a gelificar, la sustancia gelificante, una base neutralizante o acidificante cuando la gelificación es pH-dependiente, y el fármaco

Hay dos maneras de **incorporar el principio activo**. La primera sería disolverlo en la fase líquida antes de añadir la sustancia gelificante, mientras que la segunda sería añadirlo sobre el gel una vez se ha dado la gelificación, con posterior agitación. Al final del proceso de elaboración se debe hacer el correspondiente **control de calidad**, que implica: identificación y valoración del principio activo, medición de las propiedades reológicas (viscosidad a distintas fuerzas de cizalla) y ensayos de desecación.