

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA



**NUEVOS DISEÑOS GALÉNICOS DE COMPRIMIDOS DE
INDOMETACINA Y TETRACICLINA CON AGENTES
HIDROTRÓPICOS Y DE INCLUSIÓN PARA MEJORAR LA
VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y SU ESTABILIDAD**

JESÚS M^a MORENO CEREZO
MADRID, 2004

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE FARMACIA
DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

**NUEVOS DISEÑOS GALÉNICOS DE COMPRIMIDOS DE
INDOMETACINA Y TETRACICLINA CON AGENTES
HIDROTRÓPICOS Y DE INCLUSIÓN PARA MEJORAR LA
VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN Y SU ESTABILIDAD**

Memoria presentada por
D. JESÚS M^a MORENO CEREZO
Para optar al GRADO DE DOCTOR

Madrid, 2004

D^a. IRENE T. MOLINA MARTINEZ, DIRECTORA DEL DEPARTAMENTO DE FARMACIA Y TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA DE LA FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

CERTIFICA: Que la presente memoria experimental y bibliográfica elaborada por D. Jesús M^a Moreno Cerezo ha sido realizada bajo la dirección conjunta de los profesores de este Departamento D. Manuel Córdoba Borrego y D. Manuel Córdoba Díaz, y hallándose concluida autorizamos su presentación a fin de que sea juzgada por la Comisión correspondiente.

Madrid, 17 de Junio de 2004.

· Deseo expresar mi más profundo agradecimiento al Dr. D. Manuel Córdoba Borrego y al Dr. D. Manuel Córdoba Díaz, directores de este trabajo, por la ayuda y amistad desinteresada que me han brindado.

· Asimismo, a los doctores D^a. Irene T. Molina Martínez y D. José Luis Lastres García, como directores del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica por colaboración .

· Finalmente, al resto de profesores y compañeros que de una u otra forma me han prestado su ayuda para el desarrollo de este trabajo.

*A mis padres, Pedro y María
a mis hermanos, Fermín y Raquel
a mis sobrinos Pablo y Jaime
a mis padrinos, Manuel y Flor
a mis tíos y primos
a mis amigos.*

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN.....	1
II.	OBJETIVO Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL.....	5
III.	PARTE TEÓRICA: MATERIALES Y MÉTODOS.....	7
III.1. Componentes de formulación.		
III.1.1. Principios activos.		
	III.1.1.1. Indometacina.....	7
	III.1.1.2. Tetraciclina Clorhidrato.....	13
III.1.2. Excipientes.		
	III.1.2.1. Excipientes de compresión directa..	
	III.1.2.1.1. Compuesto lactosa-povidona-crospovidona.....	21
	III.1.2.1.2. Compuesto celulosa-lactosa.....	25
	III.1.2.1.3. Celulosa microcristalina.....	28
	III.1.2.2. Superdisgregante: Almidón glicolato sódico.....	31
	III.1.2.3. Lubrificante: Estearato magnésico.....	35
	III.1.2.4. Agentes hidrotropicos como coadyuvantes de la solubilidad.	
	III.1.2.4.1. Cafeína.....	37
	III.1.2.4.2. Teofilina.....	39
	III.1.2.5. Ciclodextrinas.	
	III.1.2.5.1. Conceptos generales de las ciclodextrina.....	41
	III.1.2.5.2. β -ciclodextrina.....	47
	III.1.2.5.3. Hidroxipropil- β -ciclodextrina.....	50
III.2. Estudios de solubilidad.		
	III.2.1. Conceptos generales.....	51
	III.2.2. Análisis cinético del proceso de disolución.....	55
	III.2.3. Factores que pueden modificar la solubilidad de los principios activos.....	57
	III.2.3.1. Hidrotropismo.....	61
	III.2.3.2. Obtención de complejos de inclusión con ciclodextrinas.....	63

III.3. Métodos: estudios de preformulación.

III.3.1. Estudios de preformulación sobre mezclas pulverulentas.	
III.3.1.1. Densidad.....	71
III.3.1.2. Velocidad de deslizamiento.....	72
III.3.1.3. Ángulo de reposo.....	73
III.3.1.4. Humedad.....	74
III.3.1.5. Distribución granulométrica.....	75
III.3.2. Estudio de preformulación sobre comprimidos.	
III.3.2.1. Aspecto.....	77
III.3.2.2. Uniformidad de masa.....	79
III.3.2.3. Resistencia a la fractura.....	81
III.3.2.4. Friabilidad.....	83
III.3.2.5. Tiempo de disgregación.....	85
III.3.3. Velocidad de disolución.	
III.3.3.1. Teoría de la disolución.....	87
III.3.3.2. Factores operacionales que influyen en la liberación y disolución de principios activos formulados en comprimidos.....	95
III.3.3.3. Factores de la formulación que influyen en la liberación y disolución de principios activos formulados en comprimidos.....	96
III.3.3.4. Desarrollo de un estudio de velocidad de disolución durante la etapa de preformulación. Condiciones de trabajo empleadas en nuestro estudio.....	98
III.3.3.5. Interpretación de los datos experimentales: Modelos cinéticos y parámetros matemáticos utilizados.....	102

III.4. Compresión directa.

III.4.1. Excipientes de compresión directa: problemas habituales.....	113
III.4.2. Proceso de compresión directa., tecnología empleada.....	117

III.5. Desarrollo y validación de métodos analíticos.

III.5.1. Espectrofotometría de absorción UV-visible.....	121
III.5.2. Cromatografía líquida de alta resolución.....	123
III.5.3. Protocolo general de validación de métodos analíticos.....	129

III.6. Tratamientos estadísticos de los datos.....

133

III.7. Estudios de estabilidad.

III.7.1. Objetivos. Factores que afectan a la estabilidad de un medicamento.....	137
III.7.2. Establecimiento de un protocolo de estabilidad.....	143
III.7.3. Planteamiento del estudio de estabilidad de Tetraciclina Clorhidrato.....	149

IV. PARTE EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN..... 151

IV.1. Cuadro de trabajo..... 151

IV.2. Desarrollo y validación de métodos analíticos.

IV.2.1.- Análisis de Indometacina por espectrofotometría de absorción UV-visible.....	153
IV.2.2.- Análisis de Tetraciclina Clorhidrato por espectrofotometría de absorción UV-visible.....	159
IV.2.3.- Análisis de Tetraciclina Clorhidrato por cromatografía líquida de alta resolución.....	165

IV.3. Caracterización físico-química de complejos de inclusión.

IV.3.1.- Estudios de solubilidad.....	171
IV.3.2.- Preparación de complejos con ciclodextrinas.....	175

IV.4. Estudio farmacotécnico de formulaciones.

IV.4.1.- Formulaciones I (Indometacina).	
IV.4.1.1.- Formulaciones I-1 a I-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	179
IV.4.1.2.- Formulaciones I-6 a I-10 (Celulosa-lactosa).....	189
IV.4.1.2.- Formulaciones I-11 a I-15 (Celulosa microcristalina).....	199
IV.4.2.- Formulaciones T (Tetraciclina Clorhidrato).	
IV.4.2.1.- Formulaciones T-1 a T-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	209
IV.4.2.2.- Formulaciones T-6 a T-10 (Celulosa-lactosa).....	219
IV.4.2.3.- Formulaciones T-11 a T-15 (Celulosa microcristalina).....	229
IV.4.3.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I y Fórmulas T.....	239
IV.4.4.- Formulaciones I/ β CD (Indometacina / β -ciclodextrina).	
IV.4.4.1.- Formulaciones I-10/ β CD.....	243

IV.4.4.2.- Formulaciones I-11/ β CD.....	245
IV.4.5.- Formulaciones T/HP β -CD (Tetraciclina Clorhidrato / HP β -ciclodextrina)	
IV.4.5.1.- Formulación T-I (+,+)	247
IV.4.5.2.- Formulación T-II (+,-)	249
IV.4.5.3.- Formulación T-III (-,+)	251
IV.4.5.4.- formulación T-IV (-,-)	253
IV.4.6.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I/ β CD y fórmulas T/HP- β CD..	255

IV.5. Estudio de disponibilidad de las formulaciones.

IV.5.1.- Formulaciones I (Indometacina).	
IV.5.1.1.- Formulaciones I-1 a I-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	259
IV.5.1.2.- Formulaciones I-6 a I-10 (Celulosa-lactosa).....	269
IV.5.1.2.- Formulaciones I-11 a I-15 (Celulosa microcristalina).....	279
IV.5.2.- Formulaciones T (Tetraciclina Clorhidrato).	
IV.5.2.1.- Formulaciones T-1 a T-5 (Lactosa-povidona-crospovidona).....	289
IV.5.2.2.- Formulaciones T-6 a T-10 (Celulosa-lactosa).....	299
IV.5.2.3.- Formulaciones T-11 a T-15 (Celulosa microcristalina).....	309
IV.5.3.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I y Fórmulas T.....	319
IV.5.4.- Formulaciones I/ β CD (Indometacina / β -ciclodextrina).	
IV.5.4.1.- Formulaciones I-10/ β CD.....	325
IV.5.4.2.- Formulaciones I-11/ β CD.....	327
IV.5.5.- Formulaciones T/HP β -CD (Tetraciclina Clorhidrato / HP β -ciclodextrina).	
IV.5.5.1.- Formulación T-I (+,+)	329
IV.5.5.2.- Formulación T-II (+,-)	331
IV.5.5.3.- Formulación T-III (-,+)	333
IV.5.5.4.- formulación T-IV (-,-)	335
IV.5.6.- Análisis comparativo de datos: Fórmulas I/ β CD y Fórmulas T/HP- β CD.	337

IV.6. Estudios de estabilidad de formulaciones T/HP β -ciclodextrina.

IV.6.1.- Estabilidad química de Tetraciclina Clorhidrato.	
IV.6.1.1.- Estabilidad a 75 % de H.R. y 40°C de temperatura.....	347
IV.6.1.2.- Estabilidad a 65 % de H.R. y 25°C de temperatura.....	353
IV.6.1.3.- Estabilidad frente a radiación UV.....	359

IV.6.1.4.- Estabilidad frente a radiación fluorescente.....	365
IV.6.2.- Estabilidad física de comprimidos.	
IV.6.2.1.- Estabilidad a 75 % de H.R. y 40°C de temperatura.....	371
IV.6.2.2.- Estabilidad a 65 % de H.R. y 25°C de temperatura.....	377
IV.6.2.3.- Estabilidad frente a radiación UV.....	383
IV.6.2.4.- Estabilidad frente a radiación fluorescente.....	389
IV.6.3.- Análisis comparativo de datos.	
IV.6.3.1.- Estabilidad química.....	395
IV.6.3.1.1.- Análisis comparativo por formulaciones.....	397
IV.6.3.1.2.- Análisis comparativo por condiciones de reposición....	401
IV.6.3.2.- Estabilidad física.	
IV.6.3.2.1.- Análisis comparativo por formulaciones.....	409
IV.6.3.2.2.- Análisis comparativo por condiciones de reposición....	417
V. CONCLUSIONES FINALES.....	427
VI. BIBLIOGRAFÍA.....	431

I
INTRODUCCIÓN

La formación de complejos de inclusión por interacción intermolecular de un fármaco con otra sustancia, provoca importantes cambios en las propiedades físico-químicas y biofarmacéuticas del mismo. Recientemente ha adquirido gran importancia la utilización de complejos de inclusión con ciclodextrina debido a sus distintos usos potenciales y a su gran disponibilidad en el mercado.

Las ciclodextrinas son oligosacáridos cíclicos compuestos por unidades de α -D-glucopiranosas, unidas por enlace α (1-4). Se obtienen a partir del almidón, por conversión enzimática y pueden contener 6, 7 y 8 unidades de glucosa, denominándose α , β y γ respectivamente. Las propiedades físico-químicas de los fármacos son alteradas al ser rodeadas parcial o totalmente por el entorno hidrofóbico del interior de la cavidad de la ciclodextrina, mientras que la parte exterior presenta un marcado carácter polar.

Entre las modificaciones más importantes sobre las propiedades físico-químicas y biofarmacéuticas se pueden destacar:

- Aumento de la solubilidad y velocidad de disolución de fármacos poco solubles, provocando una mejora en la biodisponibilidad.
- Aumento de la estabilidad de principios activos.

Los medicamentos de acción antiinflamatoria, analgésica y antipirética constituyen un grupo heterogéneo de compuestos, con frecuencia no relacionados químicamente, que a pesar de ello, comparten no solo acciones terapéuticas, sino también la mayoría de los efectos adversos. La Indometacina es un producto de síntesis de laboratorio perteneciente al grupo de los principios activos con actividad antiinflamatoria y de carácter no esteroídico (AINE) por su capacidad inhibidora de la ciclooxigenasa, formadora de prostaglandina. Sus efectos antiinflamatorios son de gran utilidad terapéutica en pacientes con artrosis reumatoide y de otros tipos, incluyendo la gota aguda, poseyendo también propiedades analgésicas y antipiréticas.

La principal limitación para su formulación es la baja solubilidad en agua que presenta, lo cual dificulta el proceso de disolución del fármaco en fluidos gastrointestinales y condiciona sus efectos tóxicos y terapéuticos.

El estudio de los procesos dinámicos que ocurren en el organismo, revela que estos se llevan a cabo en medios esencialmente acuosos, y que las reacciones bioquímicas ocurren entre moléculas que se encuentran en solución, o que deben disolverse para llegar al lugar de reacción o efecto. De la misma manera transcurre la acción terapéutica de los fármacos, y por tanto de la Indometacina, su efecto final depende de su capacidad para disolverse y transferirse a través de las membranas biológicas.

La solubilización de ciertos fármacos es uno de los retos más importantes para la farmacotecnia de una formulación. Un estudio de preformulación adecuado y un desarrollo galénico correcto pueden solucionar en parte este importante problema.

La β -ciclodextrina es capaz de incluir dentro de su cavidad distintas moléculas y formar complejos de inclusión. La singular característica del complejo es su mayor solubilidad, consiguiendo en el caso de los fármacos del grupo de los AINE un rápido y prolongado efecto analgésico-antiinflamatorio, sin tener que recurrir a formas dispersables o a formas retard.

El grupo de las Tetraciclinas y concretamente en forma de clorhidrato, presentan un amplio rango de actividad antimicrobiana por vía oral que supera al de otros agentes antimicrobianos; a dosis normalmente utilizadas su acción es bacteriostática, pero a concentraciones más elevadas se comporta como bactericida. Su comercialización y uso es aún bastante importante a pesar del aumento de resistencias y del desarrollo de nuevos y específicos agentes antimicrobianos menos tóxicos que han reducido sus indicaciones.

Cabe destacar la importante toxicidad que presentan los productos de degradación de la Tetraciclina y especialmente del epímero 4-epi-anhidro-tetraciclina (4EATC). La propia farmacopea de los Estados Unidos USP fija un valor máximo de 4EATC no superior al 3,0 % de la dosis declarada en formas sólidas.

El contenido de principio activo en distintas formulaciones puede disminuir con el tiempo debido a procesos de degradación tales como hidrólisis, oxidación, etc. que se producen durante su almacenamiento. También pueden degradarse por el calor o a la luz, o sufrir reacciones con otros componentes de la formulación, etc. Muchos fármacos pueden ser estabilizados frente a su degradación mediante complejación con ciclodextrina.

La posibilidad de incluir toda o parte de la molécula activa de la Tetraciclina Clorhidrato dentro de la cavidad de la ciclodextrina, y en concreto en nuestro estudio con el hidroxipropil derivado de la β -ciclodextrina, es la estrategia tecnológica que hemos utilizado para aumentar la estabilidad del fármaco en las formulaciones.

Seguiremos el desarrollo galénico de un estudio de preformulación que abarcará desde la combinación de la Tetraciclina Clorhidrato con los excipientes elegidos, en función de las formulaciones finales pretendidas, hasta un estudio de estabilidad acelerado; siempre teniendo como base la información bibliográfica recopilada y la que nos proporcionan nuestros propios resultados experimentales.

II

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL

El objetivo primordial del presente trabajo experimental y bibliográfico es el de desarrollar una o varias formulaciones con distintos tipos de ciclodextrinas que consigan mejorar las propiedades físico-químicas originales de dos principios activos, Indometacina y Clorhidrato de tetraciclina, mediante la inclusión parcial o total de la molécula activa, dentro de la cavidad de la ciclodextrina. Estudiaremos la disponibilidad de la Indometacina, debido a la mala solubilidad de sus distintos polimorfos; y la estabilidad del Clorhidrato de Tetraciclina y la toxicidad de sus productos de degradación. Utilizaremos además excipientes de compresión directa y se estudiará la influencia de los mismos sobre las características finales de la formulación. En concreto se realizarán dos tipos de diseños experimentales:

- Estudio de la influencia de la β -ciclodextrina sobre la velocidad de disolución de la Indometacina en comprimidos. Además se observará la influencia sobre dicho proceso de la utilización conjunta con agentes hidrotrópicos, Cafeína y Teofilina.
- Estudio de la influencia de la HP β -ciclodextrina sobre la estabilidad de la Tetraciclina Clorhidrato en comprimidos, exponiendo las formulaciones a distintas condiciones de temperatura y humedad relativa, y a radiaciones de distinta naturaleza; combinando el diseño experimental con la utilización de un agente disgregante que modificaría la capacidad de absorción de humedad de las formas sólidas, lo que podría repercutir en la estabilidad de la fórmula final.

III

PARTE TEÓRICA: MATERIALES Y MÉTODOS

III.1.

COMPONENTES DE FORMULACIÓN

III.1.1

PRINCIPIOS ACTIVOS

III.1.1.1. INDOMETACINA

* Desarrollo histórico.

La Indometacina fue el producto de búsqueda de laboratorio de drogas con propiedades antiinflamatorias. Es un derivado metilado del indol introducido en terapéutica para el tratamiento de la artritis reumatoidea y trastornos relacionados como la gota aguda (Goodman y Gilman, 1991).

Fue sintetizada por primera vez a partir del ácido 5 metoxi, 2 metilindol, 3 acético (Shen et al., 1963), existiendo otras rutas alternativas que parten del etil ester de la Indometacina (Florey K., 1984; Rusu D. et al. , 1998).

Posteriormente se pudo comprobar que tenía propiedades analgésicas y antipiréticas distintas de sus efectos antiinflamatorios, así como una acción central y una periférica, compartiendo acciones terapéuticas con otros AINE, antecesores en el tiempo, como los salicilatos y los derivados del p-aminofenol.

* Características Físico-Químicas.

Según los códigos oficiales, la Indometacina debe contener no menos de un 98,0 % y no más de un 101,0 % del ácido 1-(paraclorobenzoil)-5-metoxi-2-metil-1*H*-indol-3-acético. (USP 23/NF 18, 1995) (Fig. 1.)

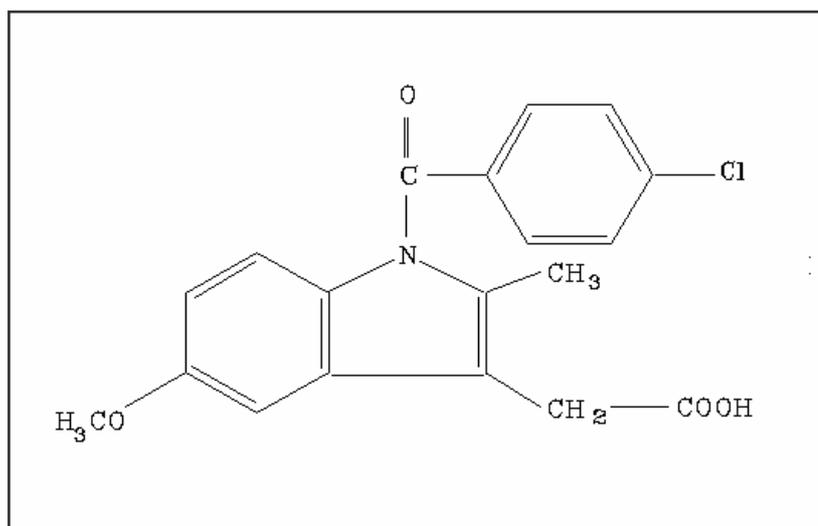


Fig 1: Molécula de Indometacina.

Es un polvo blanco amarillento, inodoro y sensible a la luz. Es prácticamente insoluble en agua, ligeramente soluble en alcohol (1:50), cloroformo (1:30) y éter (1:40), soluble en acetona, ácido acético y soluciones alcalinas débiles (Farmacopea europea, 1997).

Su peso molecular es de 357,79 g/mol. Su identificación viene descrita según Farmacopea. Tiene un pKa de 4,5, su contenido en cenizas es menor del 0,1 %. La pérdida en peso por desecación entre 100 y 105°C es menor del 0,5% de su peso. (Farmacopea española, 1999).

Su espectro ultravioleta-visible muestra dos picos de máxima absorbancia a 230 y 279 nm en solución tampón Fosfato pH 7,2 [P₀₄H₂K 0,2M / NaOH 0,2M] como se muestra en la figura 2. y un único máximo en ácido metanólico a 318 nm.

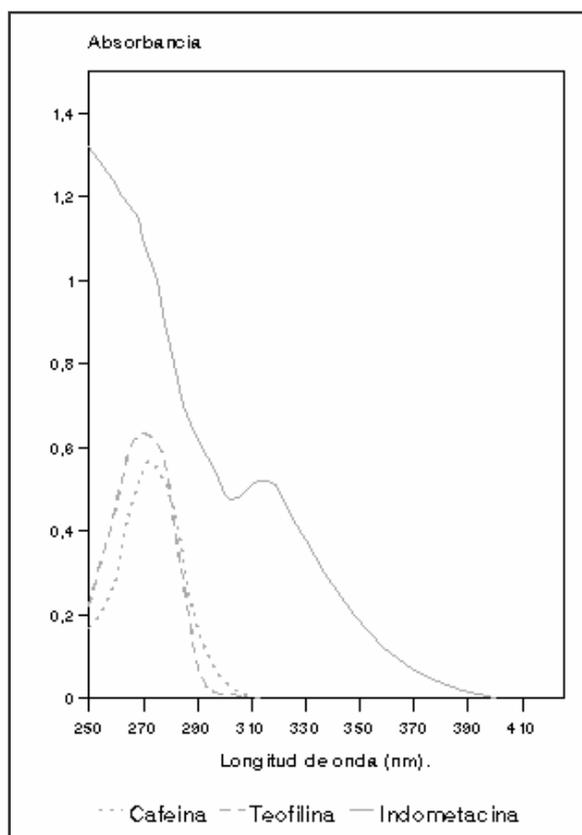


Fig 2.: Espectrofotometría UV-visible.

Su comportamiento térmico muestra un punto de fusión entre 155 y 162°C dependiendo del polimorfo estudiado y atendiendo a distintas Farmacopeas. En nuestro estudio práctico utilizamos el polimorfo I o de referencia, obteniéndose un pico endotérmico a 161,5°C (fig. 3.).

La integridad del polvo como la de los productos elaborados debe ser como mínimo de 5 años a temperatura ambiente. La exposición a la luz induce una coloración amarilla más intensa aunque cursa con una mínima degradación, por lo que debe envasarse en recipientes opacos y cerrados herméticamente. La Indometacina por hidrólisis alcalina origina diversos productos de degradación, como son el p-cloro benzoato y el 2-metil-5-metoxi indol-3-

acetato. La semivida a temperatura ambiente en tampón pH 8 es de 200 horas (Florey K., 1984).

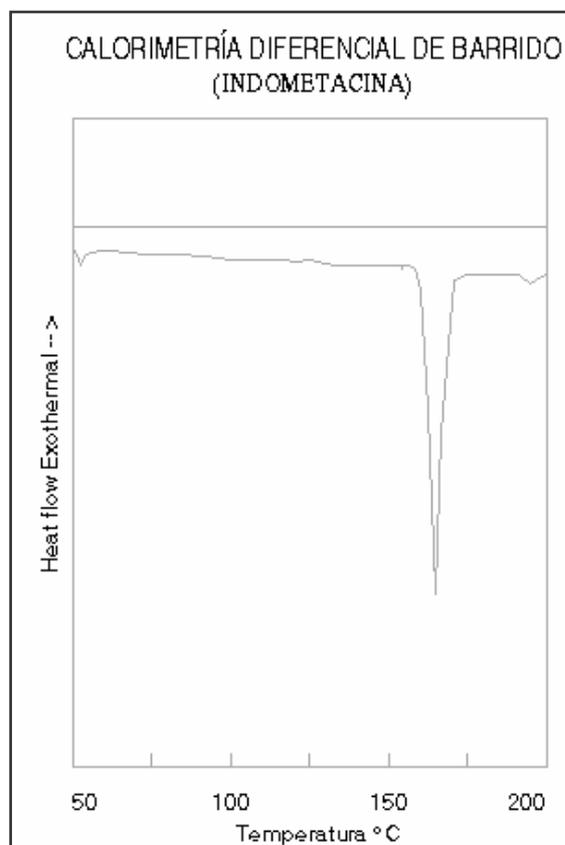


Fig. 3: Calorimetría diferencial de barrido, Indometacina.

*** Acciones farmacológicas.**

Como se ha comentado anteriormente la Indometacina tiene propiedades antiinflamatorias, analgésicas y antipiréticas importantes semejantes a las de los salicilatos. Los efectos antiinflamatorios de la Indometacina son evidentes en pacientes con artritis reumatoide y de otros tipos, incluyendo la gota aguda. Aunque su potencia es superior a la de los salicilatos, sus dosis toleradas no suelen producir efectos superiores (Kinget R. et al.,1998).

La Indometacina es un inhibidor de la ciclooxigenasa formadora de prostaglandinas; también inhibe la motilidad de los leucocitos polimorfonucleares. En concentraciones supratrapéuticas, desacopla la fosforilación oxidativa, y deprime la biosíntesis de los mucopolisacáridos.

*** Características farmacocinética.**

La Indometacina se absorbe rápidamente y casi por completo en el tracto gastrointestinal después de su administración por vía oral. La concentración plasmática máxima se alcanza al cabo de dos horas en ayunas, pudiéndose demorar si se ingiere después de las comidas. No hay una concentración plasmática definida requerida para su efecto antiinflamatorio, pero tal vez sea menor a 1 µg/ml.

La concentración plasmática es de alrededor de 0,5 µg/ml después de su administración prolongada. El 90% se une a proteínas plasmáticas y también de forma extensa a los tejidos. Su concentración es baja a nivel del SNC, pero a las 5 horas de su administración se alcanzan concentraciones en el líquido sinovial parecidas a las plasmáticas.

La Indometacina se convierte en gran parte en metabolitos inactivos, hasta un 50% por O-desmetilación, un 10% por conjugación con ácido glucurónico y también por N-desacilación. Un 10-20% se excreta de forma inalterada por la orina, en parte por secreción tubular.

La semivida plasmática media es variable debido a que, tanto sus metabolitos conjugados como la Indometacina misma, sufren una circulación enterohepática, si bien se estima como promedio en unas 3 horas.

*** Interacciones medicamentosas.**

La administración conjunta con antibióticos aminoglucósidos puede dar lugar a una reducción en la eliminación de éstos y por tanto, un incremento del riesgo de oto y nefrotoxicidad así como una importante pérdida de sodio (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 1989).

En el caso de su administración simultánea con Probenecid se produce un aumento de los niveles plasmáticos de la Indometacina debido a una competencia en la secreción tubular a la hora de la excreción de ambos fármacos, aumentando el efecto antiinflamatorio pero también su toxicidad (C.G.C.O.F., 1989).

La Indometacina antagoniza los efectos natriurético y antihipertensivo de los diuréticos tipo Furosemida y de tipo diazínico como la Hidroclorotiazida; también reduce el efecto antiinflamatorio de β-bloqueantes como el Atenolol. Dicha interacción es debida a que la Indometacina inhibe la síntesis de prostaglandinas A y E a nivel renal y extra renal, por lo que produce una disminución de la diuresis como consecuencia de una reducción en el flujo sanguíneo renal (Goodman & Gilman , 1991; C.G.O.C.F., 1989).

La administración concomitante de Indometacina y Triamtereno produce insuficiencia renal aguda que conlleva a una disminución del efecto diurético con el riesgo de retención de fluidos (C.G.O.C.F., 1989).

Los salicilatos y antiácidos minimizan la acción antiinflamatoria de la Indometacina, en el caso de estos últimos es debido a que los antiácidos son capaces de adsorberse a la Indometacina disminuyendo la proporción en que es absorbida en el intestino delgado (Hussar, D.A., 1991).

***Efectos tóxicos.**

Un porcentaje elevado, 35-50% de los pacientes tratados con Indometacina experimentan síntomas indeseables y cerca del 20% tienen que suspender su uso (Goodman & Gilman, 1991). La mayoría de los efectos adversos están relacionados con la dosis, lo que obliga a determinar la menor dosis efectiva para cada paciente. Su uso debe reducirse a enfermedades activas que no responden al tratamiento con salicilatos y otras medidas convencionales, como reposo.

Su acciones indeseables más comunes comprenden (Remington, 1985):

- Reacciones gastrointestinales (ulceraciones, hemorragias, sangrado gastrointestinal, gastritis, colitis, náuseas y vómitos) que pueden reducirse administrada con alimentos.
- Reacciones oculares (depósitos corneales y perturbaciones retinianas, visión borrosa).
- Reacciones hepáticas (hepatitis tóxicas o ictericia).
- Reacciones hematológicas (anemia, agranulocitosis, leuco y trombocitopenia).
- Reacciones de hipersensibilidad (respiratorias agudas, asma, disnea, prurito, urticaria, erupciones alérgicas).
- Reacciones otológicas (sordera).
- Reacciones del sistema nervioso central, cefaleas, mareos.
- Reacciones cardiovasculares (hipertensión) y renales (hematuria).

Está contraindicado en niños, en el embarazo y en la lactancia, en pacientes con problemas gastrointestinales o hepáticos y en alérgicos a salicilatos, en personas con trastornos psíquicos, epilepsia o parkinson.

***Presentaciones farmacéuticas y posología.**

La Indometacina se presenta para su uso oral en forma de cápsulas que contienen 25, 50 ó 75 mg de principio activo, en forma de liberación sostenida con dosis de 75 mg y en

Componentes de Formulación: Principios activos

suspensión oral con dosis de 25 mg. También se administra por vía rectal en forma de supositorios.

La dosis inicial es 25 mg, dos o tres veces al día, y puede aumentarse en 25 ó 50 mg con intervalos semanales, hasta alcanzar la dosis total diaria de 150 a 200 mg. La mayoría de los pacientes responden a los 4-6 días del inicio del tratamiento. Debe suministrarse junto con comida o un vaso de leche, disminuyendo así la sintomatología gástrica.

III.1.1.2. TETRACICLINA CLORHIDRATO

* Desarrollo histórico.

El desarrollo del grupo de antibióticos que conforman las Tetraciclinas fue el resultado de una investigación sistemática sobre muestras de tierra con el fin de encontrar microorganismos productores de antibióticos; el primero de todos ellos, la Tetraciclina Clorhidrato (TC ·HCl), fue introducido en terapéutica en 1948, siendo elaborada de forma natural por *Streptomyces aureofaciens*.

Poco después de su desarrollo se observó que eran efectivas contra *Rickettsias*, varias bacterias grampositivas, gramnegativas y *Chlamydias*, de ahí, su nombre de antibióticos de "amplio espectro" (Goodman & Gilman, 1991).

* Características Físico-Químicas.

La Tetraciclina Clorhidrato es un derivado de la naftacenocarboxamida, contiene no menos del 95,0 % y no más del equivalente al 100,5 % de clorhidrato de (4S,4aS,5aS,6S,12aS)-4-dimetilamino-1,4,4a,5,5a,6,11,12a,-ahidro-3,6,10,12,12a-pentahidroxi-6-metil-1,1dioxonaftaceno -2-carboxamida, calculado con respecto a sustancia seca., Fig. 4.

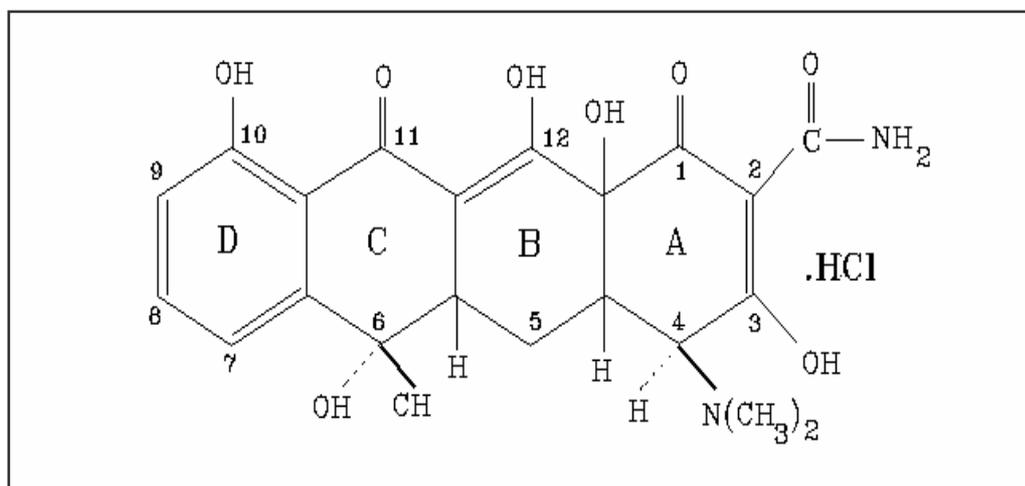


Fig. 4: Molécula de Tetraciclina Clorhidrato.

Es un polvo cristalino amarillo e inodoro, moderadamente higroscópico, estable al aire pero que al exponerlo a la luz solar en aire húmedo se oscurece (Real Farmacopea Española, 1999).

Su potencia se ve afectada en solución a pH menor a 2 y se degrada rápidamente en solución de hidróxidos alcalinos. Es soluble en agua (1:10), poco soluble en alcohol (1:100),

soluble en soluciones de hidróxidos y carbonatos alcalinos, prácticamente insoluble en cloroformo y éter. Las disoluciones en medio acuoso se enturbian en reposo, por precipitación de la Tetraciclina al sufrir hidrólisis (Remington, 1985).

Su identificación, valoración y ensayos vienen descritos en las distintas farmacopeas, especificando de forma límite su contenido máximo en 4-epianhidrotetraciclina, principal producto de degradación, debido a su toxicidad.

Debe conservarse en recipiente estéril, hermético, con cierre inviolable, y protegido de la luz.

Su espectro ultravioleta-visible en ácido clorhídrico 0,1N (figura 5.), presenta dos máximos de absorbancia a 269 y 356 nm (Clarke's, 1986); se han podido observar modificaciones en dicha señal de absorbancia en sus productos mayoritarios de degradación 4-epitetraciclina, anhidrotetraciclina y 4-anhidrotetraciclina (Regosz & Zuk, 1980), como se muestra el capítulo de desarrollo y validación de métodos analíticos, en la parte práctica de la memoria.

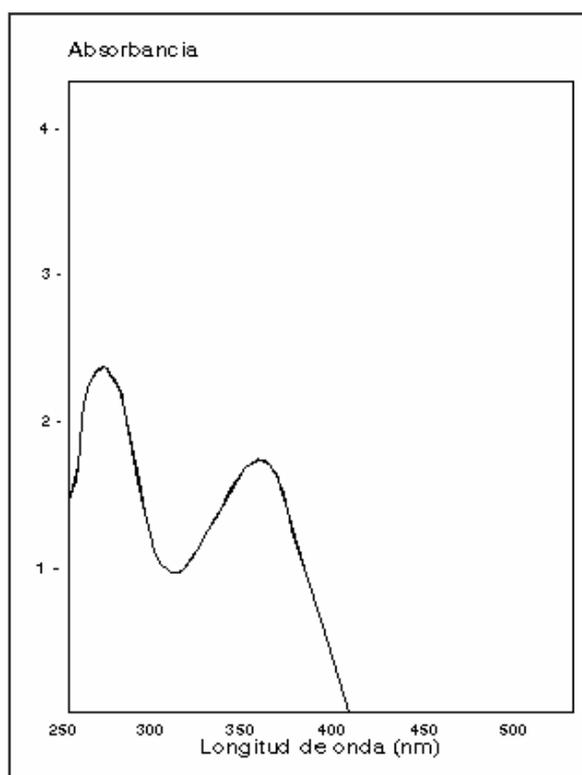


Fig. 5: Espectrofotometría UV-visible.

Su comportamiento térmico tras su estudio práctico por Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) muestra un pico exotérmico entre 235 y 240°C, Fig. 6. Su punto de fusión fue determinado experimentalmente (Büchi Melting point B-540) obteniéndose un valor entre 230-235°C.

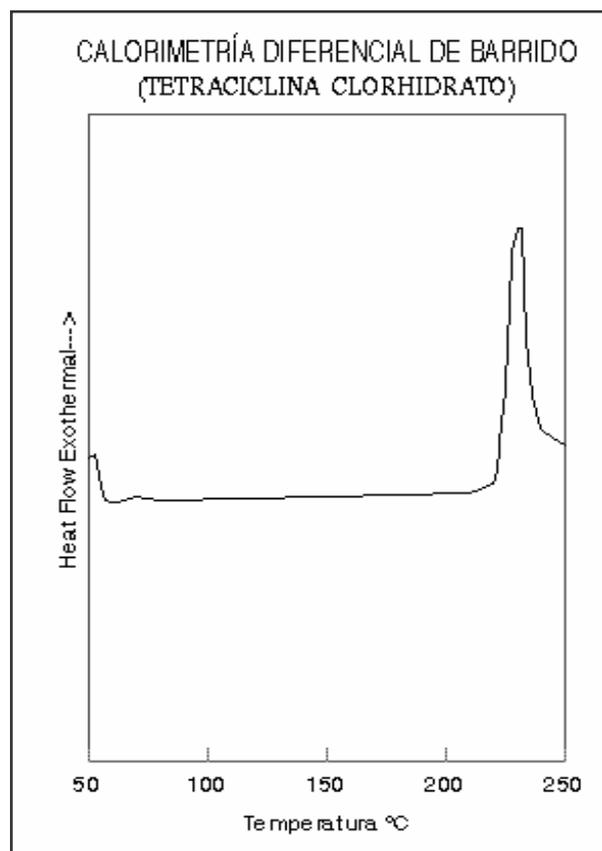


Fig. 6: Calorimetría diferencial de barrido, TC ·HCl.

*** Acciones farmacológicas.**

Las Tetraciclinas poseen un amplio rango de actividad antimicrobiana siendo su principal acción la bacteriostática, solo son afectados los microorganismos que se multiplican; considerándose sensibles aquellas cepas que son inhibidas por 2 µg/ml o menos de una Tetraciclina (Goodman & Gilman, 1991).

Las Tetraciclinas inhiben la síntesis proteica de las bacterias, siendo su lugar de acción el ribosoma bacteriano. Una vez que penetran en la célula bacteriana se unen a la unidad 30S del ribosoma bacteriano e impiden el acceso del aminoacil RNAt al lugar aceptante del complejo RNAm-ribosomial. Esto evita el agregado de aminoácidos a las cadenas peptídicas en formación.

Las Tetraciclinas son efectivas contra bacterias grampositivas (*Staph. pyrogenes*, *Staph. epidermidis*, *Strep. pyrogenes*, *Strep. viridans*, *Strep. faecalis* (enterococos), estreptococos anaerobios, *d. pneumoniae*, *E. anthracis*, *Cl. tetani*, *Cl. perfringens*, y *Listeria monocytogenes*), bacterias gramnegativas (*Esch. coli*, *Salmonella*, *Shigella* y *Klebsiella-Enterobacter*), y contra algunos microorganismos que son resistentes a agentes que ejercen

sus efectos sobre la pared de la célula bacteriana, como *Rickettsia*, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Coxiella*, *Ureaplasma*, algunas micobacterias atípicas y amebas (Remington, 1991).

La aparición de resistencias a las Tetraciclinas es un fenómeno gradual y aunque no tan rápida, es semejante a la de las penicilinas. Los microorganismos resistentes a una Tetraciclina exhiben a menudo resistencia a otras. Esta resistencia está mediada por plásmidos y es un rasgo inducible; es decir, las bacterias sólo se hacen resistentes después de la exposición al fármaco. Se ha identificado un número de determinantes transferibles de resistencia y detectado al menos dos mecanismos de resistencia. Muchos microorganismos resistentes exhiben una reducción del acúmulo del fármaco como consecuencia de una disminución del flujo del antibiótico o de la adquisición de una vía de eliminación con gasto de energía; o por una disminución del efecto de la Tetraciclina sobre el ribosoma bacteriano.

*** Características farmacocinéticas.**

La mayor parte de las Tetraciclinas se absorben por vía oral de forma incompleta. El porcentaje de absorción de una dosis oral (con el estómago vacío) es de un 30% en el caso de la Clortetraciclina, de un 50 % para la Oxitetraciclina, aumentando hasta un 95-100% en Tetraciclinas modernas como la Domicilina o la Minociclina (Goodman & Gilman, 1991).

Las Tetraciclinas forman complejos con iones metálicos bivalentes y trivalentes, de modo que los antiácidos a base de Ca, Mg y Al, así como preparados de hierro, comprometen mucho su absorción. Si es posible, debe suspenderse el tratamiento con dichos medicamentos mientras se esté tratando al paciente con Tetraciclinas o bien, no debe hacerse en la hora previa o consecutiva a la ingestión de Tetraciclinas. Los alimentos, en especial productos lácteos y ricos en calcio dificultan su absorción oral. Los preparados con fósforo la mejoran en parte porque aumentan la eliminación de calcio.

La biodisponibilidad oral está entre el 30 y 95%, todas se unen en mayor o menor medida a proteínas plasmáticas (30-90%). No existe correlación entre la unión a proteínas y el volumen de distribución (0,5-1,28 ml/g) o la vida media; ésta varía de 8 a 18 horas.

La excreción renal es la vía principal de eliminación, salvo con la Clortetraciclina y la Doxiciclina que se metabolizan y/o se eliminan con las heces de forma preferente.

Las Tetraciclinas penetran bien en los tejidos y líquidos corporales, sin embargo. Las concentraciones alcanzadas en líquido cefaloraquídeo son hasta 1/50 ó 1/10 las alcanzadas a nivel plasmático tras la administración oral, llegando a ser más altas por vía intravenosa.

Las Tetraciclinas se excretan con la bilis y en su mayor parte se reabsorben en el intestino, pero incluso cuando se administran por vía intravenosa son capaces de alterar la flora intestinal.

*** Interacciones medicamentosas.**

La administración conjunta por vía oral con productos con cationes divalentes o trivalentes como pueden ser los antiácidos (hidróxidos y carbonatos de aluminio, magnesio, calcio o bismuto), preparados de hierro, sales de zinc, puede dar lugar a una reducción en la absorción de Tetraciclinas por formación de quelatos, complejos no absorbibles a nivel gastrointestinal. Además estos cationes pueden modificar el pH gástrico y con ello modificar la solubilidad de las Tetraciclinas y por tanto su absorción (Stockley, I.H., 1996).

En el caso de las sales de hierro, deben administrarse 3 horas antes o 2 después de la ingesta de Tetraciclinas; siendo suficiente una hora antes y 2 horas después en el caso de productos con alto contenido en cationes (C.G.C.O.F., 1989).

Las Tetraciclinas pueden antagonizar el efecto bactericida de las penicilinas, debido a que las penicilinas actúan inhibiendo la síntesis de la pared bacteriana en el momento de la división, precisan, para actuar eficazmente, de la rápida multiplicación bacteriana. Las Tetraciclinas antagonizan dicho efecto al impedir la multiplicación ya que inhiben la síntesis proteica. Esta interacción sólo tiene interés clínico en situaciones donde es necesario un rápido efecto bactericida, tal como una meningitis neumocócica. En estos casos se debe calcular la dosis adecuada de cada fármaco y administrar la penicilina una hora antes que la Tetraciclina (C.G.C.O.F., 1989).

Las Tetraciclinas pueden potenciar los efectos de los anticoagulantes orales con riesgo de producir hemorragias (C.G.C.O.F., 1989).

La administración conjunta de Tetraciclinas con sales de litio, como antimaniaco, puede producir una reducción de su eliminación y un peligro de intoxicación y alteraciones psicológicas. También pueden dar lugar a una pérdida de eficacia de agentes anticonceptivos con el riesgo de embarazo (C.G.C.O.F., 1989).

*** Efectos tóxicos.**

Las Tetraciclinas producen una cantidad de efectos adversos a distintos niveles que se describen a continuación (Goodman & Gilman, 1991; Remington, 1991):

- *Gastrointestinal*: Es común que se produzca una irritación local, incluso a nivel de la boca y partes superiores del tracto digestivo; así como una alteración de la flora intestinal, que se manifiesta con pirosis, malestar epigástrico, náuseas, vómitos y raros casos de ulceración esofágica, incluso pueden producir colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos.

Debido a que se trata de un antibiótico de amplio espectro, puede producir una alteración importante de la ecología microbiana, y producir sobreinfecciones; la más común

es la *candidiasis*. La enteritis estafilocócica es frecuente en niños. El efecto más común de la sobre infección es la diarrea.

- **Fototoxicidad:** En un menor grado, provoca reacciones cutáneas en pacientes tratados expuestos a la luz solar, pudiéndose desarrollar onicólisis y pigmentación de las uñas.

- **Hepatotoxicidad:** En 1951, Lepper observó toxicidad hepática causada por Tetraciclinas al administrar elevadas dosis orales, mayores a 1 g/día y en especial si se administraba por vía intravenosa. Las embarazadas parecen tener una susceptibilidad particular al daño hepático. Puede llegar a ser irreversible.

- **Toxicidad renal:** No afectan a la función normal de los riñones, sin embargo, agravan la insuficiencia renal preexistente, lo cual puede producir una azoemia extrema, pero sin oliguria. La azoemia puede también producirse por interacción con diuréticos.

- **Toxicidad sobre tejidos calcificados:** Los niños que reciben tratamientos prolongados o breves con Tetraciclinas suelen desarrollar una coloración marrón del esmalte de los dientes, siendo mayor el riesgo irreversible del efecto indeseable cuanto menor sea el paciente, recién nacidos y lactantes antes de la primera dentición, así como entre los 2 meses y 5 años de edad, y cuanto mayor sea la dosis, no siendo tan importante la duración del tratamiento. También compromete de manera reversible el crecimiento óseo.

Es probable que el depósito del fármaco en los dientes y huesos sea debido a la capacidad quelante, con la formación de complejos, con el calcio. La coloración amarillenta pasa a marrón con el tiempo y puede representar un producto de oxidación del antibiótico.

- **Toxicidad cerebral:** Produce abultamiento de las fontanelas en lactantes y cefalea, irritabilidad, visión borrosa y edema de la papila, y alteraciones oculares como miopía y diplopía.

- **Efectos sobre el sistema circulatorio:** A menudo produce tromboflebitis después de la administración intravenosa, efecto enfatizado por el dolor que produce su inyección vía intramuscular sin un anestésico local, pudiendo producir alteraciones en la sangre periférica, leucocitosis, linfocitos atípicos y granulocitosis.

- **Hipersensibilidad:** Las reacciones de hipersensibilidad aunque raras, pueden producir reacciones cutáneas, erupciones, dermatitis exfoliante, urticaria. El angioedema y la anafilaxia se encuentran dentro de las reacciones más graves. Otros efectos atribuidos a la hipersensibilidad incluyen ardor ocular, queilosis, glositis atrófica o hipertrófica, prurito anal o vulvar y vaginal, e incluso se ha observado asma.

*** Usos terapéuticos.**

Las Tetraciclinas se han utilizado de forma extensa para el tratamiento de enfermedades infecciosas y como agregado a la alimentación de animales para favorecer su crecimiento. Ambos usos han producido un aumento en la resistencia bacteriana. A causa de esto y del desarrollo de nuevos fármacos más eficaces y menos tóxicos se ha reducido su uso.

Sin embargo, estos fármacos son especialmente útiles en el tratamiento de enfermedades causadas por *Rickettsia* como la fiebre de las Montañas Rocosas, tifus, fiebre Q; y por *Chlamydias* como el linfogranuloma venéreo, neumonía, conjuntivitis de inclusión, psitacosis, tracoma, uretritis inespecífica, infecciones endocervicales y rectales.

Las Tetraciclinas son fármacos de primera elección en neumonías producidas por *Mycoplasma* y en enfermedades de transmisión sexual como la gonorrea. Así como el tratamiento de la sífilis cuando el paciente es alérgico a antibióticos betalactámicos.

Su uso es frecuente en combinación con otros antibióticos en el tratamiento de enfermedades bacilares como la brucelosis, tularemia, cólera y enfermedades infecciosas coccias menores.

Se han conseguido buenos resultados en el tratamiento del acné a bajas dosis, al actuar mediante la inhibición de las propionibacterias que residen en los folículos sebáceos y metabolizar los lípidos en los ácidos grasos libres irritantes.

También son eficaces en ciertas enfermedades intestinales como en el caso de la enfermedad de Whipple y en el tratamiento del síndrome del asa ciega.

*** Presentaciones farmacéuticas y posología.**

Las Tetraciclinas suelen prescribirse para uso oral, pero la mayoría pueden administrarse por vía intravenosa. Es mejor evitar su uso tópico por el riesgo de hipersensibilidad, excepto a nivel ocular; rara vez se dosifican por vía intramuscular.

La dosis oral de Tetraciclina Clorhidrato es de 1 a 2 g diarios para adultos, y de 25 a 50 mg/Kg/día para niños mayores de 8 años, divididas en dos a cuatro tomas. No debe tomarse con leche ni antiácidos que contengan hidróxidos, ni silicatos de Al, Mg, Bi; ni con sales de Hierro y Litio.

La dosis por vía intravenosa en adultos no debe superar los 500 mg a 1 g, repartidos en dos dosis iguales con intervalos de 12 horas; mientras que no debe superar los 2 g por vía intramuscular. La dosis intravenosa recomendada en niños mayores de 8 años es de 10 a 20 mg./Kg./día.

La administración tópica debe reducirse a la aplicación local oftálmica, 1 ó 2 gotas de dos a seis veces al día.

Las formas de dosificación más comunes dependiendo de la vía de administración son (Remington, 1991):

- *Vía oral*: Cápsulas de 100, 250, 500 mg; comprimidos y grageas de 250 y 500 mg; suspensiones para uso pediátrico.
- *Vía intramuscular*: Inyecciones de 100 y 250 mg.
- *Vía intravenosa*: Inyecciones de 250 y 500 mg.
- *Vía tópica*: Ungüento tópico al 3%, solución tópica espentoránea al 0,22%.
- *Vía oftálmica*: Ungüento y suspensión oftálmica al 1%.

III.1.2.

EXCIPIENTES

III.1.2.1.

EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA

I.2.1.1. COMPUESTO LACTOSA - POVIDONA-CROSPVIDONA.

* **Características generales del producto. Descripción y especificaciones.** (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 1986).

Ludipress[®] (LDP), es la denominación comercial del compuesto Lactosa-Povidona-Crospovidona que hemos utilizado como excipiente de compresión directa en nuestro estudio de preformulación, se presenta como un granulado de color blanco, inodoro e insípido. Está elaborado a partir de lactosa monohidratada como excipiente soporte, polivinilpirrolidona soluble como aglutinante (*Kollidon K30*[®]) y polivinilpolipirrolidona insoluble-CL (Crospovidona NF, nombre comercial, *Kollidon CL*[®]) como disgregante. Las especificaciones proporcionadas por el fabricante (BASF Wyandotte Corp.), indican que el contenido es el siguiente.

- Lactosa monohidrato (Ph.. Eur.)..... 93,4 ± 2%
- PVP soluble (K=30) (USP)..... 3,2 ± 0,3%
- PVP insoluble (CL) (USP/NF)..... 3,4 ± 0,3%

El contenido en lactosa es determinado por polarimetría, mientras que la PVP soluble se determina fotométricamente y la PVP insoluble, gravimétricamente.

Según las especificaciones del fabricante, el contenido total en agua del producto determinado por el método de *Karl-Fischer* debe ser inferior o igual al 6%.

* **Propiedades físicas.**

Presenta una baja higroscopicidad incluso en ambientes con elevada humedad relativa (70-80%). En estos casos es cuando la mayor parte de la humedad absorbida corresponde con el agua de hidratación de la lactosa monohidrato.

A partir de las gráficas de higroscopicidad que nos ofrece el fabricante, se observa un marcado incremento en la absorción de agua, cuando se somete el excipiente a humedad relativa ambiental superior al 70-80% durante tres a siete días, como consecuencia de la capacidad de absorción de humedad e hinchamiento de la PVP insoluble (Crospovidona NF), propiedad en virtud de la cual, es utilizada como agente disgregante de comprimidos.

*** Distribución granulométrica.**

Como orientación se acepta los siguientes valores basados en determinaciones en el proceso de tamizado, utilizando tamices con una luz de malla (L), decreciente según se indica a continuación:

- L < 0,1 mm..... 20%
- 0,1 - 0,2 mm..... 20%
- 0,2 - 0,4 mm..... 55%
- L > 0,4 mm..... 5%

*** Densidad del producto.**

Los valores de densidad proporcionados por el fabricante, son los siguientes.

- Densidad aparente..... 500 ± 50 g/l
- Densidad de producto compactado..... 600 ± 50 g/l

*** Estado microbiológico.**

En cuanto al estado microbiológico, determinado por la Federación Internacional Farmacéutica, el LDP tiene la categoría 3:

- Gérmenes/g..... < 1000
- Levaduras y hongos/g..... < 100
- Gérmenes patógenos:
 - *Escherichia coli*
 - *Salmonella sp*
 - *Pseudomonas aeruginosa*
 - *Staphillococcus aureus*..... ausencia
- Otras enterobacterias..... < 100

***. Estudio de los componentes del Ludipress.**

- Lactosa monohidratada:

Constituye el excipiente soporte o diluyente principal del LDP. Químicamente se trata de un azúcar compuesto por glucosa y galactosa, cuyo peso molecular es de 360,31 g/mol. Se caracteriza por ser un polvo blanco, inodoro y con sabor dulce.

- PVP soluble (*Kollidon-30*[®])(Povidona USP):

Kollidon-30[®] es la denominación comercial de un tipo de polivinilpirrolidona con un valor de K igual a 30, que le confiere un peso molecular de aproximadamente 40000 g/mol. Se trata de un polímero obtenido a partir del monómero vinilpirrolidona, a través del método denominado "polimerización por radicales", formando una estructura en forma de cadena.

Se solubiliza en agua un 60% y es totalmente soluble en etanol, metanol, ácidos, ésteres, cetonas y otros disolventes orgánicos. Las principales especificaciones de esta sustancia son las siguientes:

- pH en solución (1:20)..... 3,0-7,0
- Humedad..... < 5%
- Residuo de ignición..... < 0,1%
- Plomo..... < 10 ppm.
- Contenido en vinilpirrolidona..... < 0,2%
- Contenido en nitrógeno..... 11,5-12,8%
- Contenido en aldehidos..... < 0,29%

La higroscopicidad es la característica principal de la Povidona y le confiere los usos del producto como aglutinante y disgregante en comprimidos, siendo los valores de humedad relativa ambiental cercanos al 60% lo que eleva considerablemente su higroscopicidad, lo que debe ser tenido en cuenta a la hora de establecer las condiciones de almacenamiento de comprimidos en cuya formulación se halle este producto (Heinz, R. et al., 2000).

- PVP insoluble (*Kollidon-CL*[®])(Crosppovidona):

El componente insoluble de LDP, la polivinilpolipirrolidona insoluble cumple las siguientes especificaciones (Sanroma J.L., 1994):

- Contenido en nitrógeno (%)..... 12,0 - 12,8
- Contenido en agua (K.F.) (%)..... < 5.0
- pH..... 6,0 - 7,5
- Monómeros (%)..... < 0,05
- Cenizas sulfúricas (%)..... < 0,4
- Aldehido (%)..... -
- Metales pesados (ppm)..... < 10
- Hidrazina (ppm.)..... < 1
- Status microbiológico..... cumple

Sus características le confieren según su grado de pureza y granulometría, la propiedad de actuar como disgregante de comprimidos. Presenta una potencia como disgregante superior al carboximetil-almidón sódico, carboximetil-celulosa sódica, almidón de maíz y formaldehído-caseína (Baykara,T. et al.,1991).

Presenta una disminución en sus características de compresibilidad por la influencia que ejercen ciertos lubricantes como el Estearato Magnésico (Van der Voort k. et al., 1998).

III.1.2.1.2. COMPUESTO CELULOSA-LACTOSA.

* Descripción y características generales.

El compuesto celulosa-lactosa que hemos utilizado en nuestro estudio como excipiente de compresión directa, recibe denominación comercial de *Cellactose*[®]. Éste se presenta como un polvo granulado de color blanco, inodoro e insípido. *Cellactose*[®] consiste en un 75% de lactosa y un 25 % de celulosa. Ambos componentes se combinan en un proceso de fabricación especial, por el que resulta un solo producto corporeizado en forma granular de tal forma que la celulosa recubre totalmente a la lactosa.

Según las especificaciones proporcionadas por el fabricante (MEGGLE MILCHINDUSTRIE GMBH & CO KG, 1991), la composición del producto es la siguiente:

- Lactosa monohidrato (Eur. Ph., USP 23/NF, BP, DAB)..... 72-76 %
- Celulosa (Eur. Ph., USP 23/NF, DAB)..... 23-27 %
- Humedad..... 3-5 %

El contenido en lactosa monohidrato puede calcularse por polarimetría, después de filtrar una disolución del producto, y el de celulosa, por métodos gravimétricos.

* Prueba de identificación.

Según ensayos recomendados por el fabricante y las distintas farmacopeas, disolver 20 mg del compuesto celulosa-lactosa en 8 ml de agua y 12 de metanol. Suspender bien y centrifugar. A partir de la disolución sobrenadante, se realiza una cromatografía en capa fina para la identificación de la lactosa. El residuo se redisuelve en reactivo de *Schweizer* para identificar la celulosa.

* Criterios de aceptación.

- *Criterios Físico-Químicos, especificaciones:*

- El pH de una disolución al 10% de *Cellactose*[®] debe oscilar entre 4,0 y 7,5.
- El contenido en agua (según método de *Karl-Fischer*, DAB, 9) no debe superar el 5,5%.
- Los resultados obtenidos mediante análisis polarimétrico del producto deben oscilar entre 39° y 43° (contenido correcto de lactosa monohidrato).
- Cenizas sulfatadas, máximo 0,2%.
- Metales pesados, máximo 1 ppm.

- *Criterios microbiológicos, especificaciones:*

- Recuento de colonias..... máx. 100 / g
- Mohos/levaduras..... < 10 / g
- Gérmenes patógenos..... Ausencia / 25 g
 - *Escherichia Coli*..... Ausencia / g

*** Características físicas.**

- Higroscopicidad.

Este producto ofrece valores de higroscopicidad relativamente bajos y muy inferiores a los que se obtienen con celulosa microcristalina, tiene un comportamiento similar al de la lactosa monohidrato pura en este sentido, después de someter las tres sustancias a humedad relativa ambiental creciente. No obstante, y a diferencia de la lactosa monohidrato, se observa un marcado incremento en la higroscopicidad de *Cellactose*[®] para humedad relativa ambiental superior al 65-70%. Este hecho se debe a la capacidad de absorción de agua de su componente celulósico y debe ser tenido en cuenta a la hora de decidir las condiciones de almacenamiento de *Cellactose*[®] o de comprimidos fabricados a partir del mismo.

- Distribución granulométrica.

Según las especificaciones del fabricante, se aceptan los siguientes valores:

- < 0,1 mm..... máx. 15%
- < 0,2 mm..... 35 - 50%
- < 0,4 mm..... mín. 95%
- < 0,6 mm..... 100%

- Densidad del producto.

Según datos obtenidos por el fabricante, los datos resultantes son los siguientes.

- Densidad aparente de vertido..... 380 ± 30 g / l
- Densidad aparente golpeada..... 440 ± 30 g / l
- Índice de Haussner..... 1,16

- Especificaciones de ángulo de reposo.

Como valor señalado por el fabricante, se admite un valor máximo de ángulo de reposo de 35°.

*** Utilización del compuesto celulosa-lactosa como excipiente de compresión directa.**

En estudios realizados por Garr y colaboradores en 1991 que analizaron las características de compresión de *Cellactose*[®] en comparación con un tipo de lactosa de compresión directa (Lactosa-EP) y una mezcla de celulosa microcristalina (75%) y fosfato cálcico dihidratado (25%) (*Emcompress*[®]). Se observó que, tanto *Cellactose*[®] como *Emcompress*[®], presentan una mayor sensibilidad a los pequeños cambios de fuerza de compresión originándose una mayor variabilidad en cuanto a la dureza que cuando se usa lactosa. No obstante, sí se observó que *Cellactose*[®] es menos sensible a los cambios de velocidad de compresión en función de los valores de dureza obtenidos, en comparación con *Emcompress*[®]. Ello puede ser debido a que el componente celulósico de éste, propicia una preponderancia de la deformación plástica dentro de los mecanismos de consolidación, cosa que no sucede con *Cellactose*[®] (Casalderrey, M., 2000).

Belda y Mielck (1996), realizaron un estudio sobre las características de compresión del *Cellactose*[®] respecto a mezclas en la misma proporción de celulosa microcristalina y lactosas de compresión directa que existen en el mercado. Esta combinación reúne las buenas propiedades de fluidez y solubilidad de la lactosa, y la capacidad de absorber agua y acción disgregante, de la celulosa, con las adecuadas características de compactibilidad de la mezcla, aunque presenta una menor compresibilidad. Esto confiere a la mezcla posterior con las sustancias activas una mejor fluidez y compactibilidad, así como comprimidos con una adecuada dureza .

III.1.2.1.3. CELULOSA MICROCRISTALINA.

De nombre comercial, *Avicel PH 102*[®], corresponde un derivado de celulosa, celulosa microcristalina, procedente del proceso de hidrólisis controlada de la fibra de las plantas, es purificada por filtración después de la despolimerización parcial de la celulosa (Handbook of Pharmaceutical excipients, 1986).

* Descripción.

Polvo blanco o casi blanco, fino o granuloso, inodoro e insípido; con buenas características de flujo, sin impurezas. Su contenido en celulosa no debe ser inferior al 97%, ni superior al 102 % . Su punto de fusión es de 260-270°C.

* Especificaciones. (Lerk C.F., 1979)

- Propiedades físicas.

- pH (suspensión 12,5%)..... 5,5 - 7,0 %
- pérdida por desecación..... < 5 %
- metales pesados..... < 10 ppm
- test almidón y dextrinas..... negativo
- residuo de ignición..... < 0,05
- cenizas sulfúricas..... < 0,1 %
- impurezas orgánicas..... negativo
- humedad..... 5,0 %

- Especificaciones microbiológicas.

- Recuento total de aerobios (gram)..... máx. 100
- Recuento total de levaduras/hongos..... máx. 20
- *Pseudomonas aeruginosa* (10 g de muestra)... ausencia
- *Escherichia Coli* (10 g de muestra)..... ausencia
- *Staphilococcus aureus*..... ausencia
- *Salmonella sp*..... ausencia

· Solubilidad.

Insoluble en agua, en ácidos diluidos y en la mayor parte de disolventes orgánicos, acetona, tolueno, etanol absoluto. Poco soluble en solución de hidróxido sódico (1:20).

- Densidad.

La densidad media de todas las posibles celulosas microcristalinas comercializadas, es la siguiente.

- Densidad aparente..... 0,28 g/cm
- Densidad de producto compactado..... 0,43 g/cm

· Tamaño de partícula.

Dentro de los diferentes tipos de celulosa microcristalina, el *Avicel PH 102*[®], es la más usada considerando sus buenas propiedades para la compresión directa que le proporciona su tamaño de partícula. Las especificaciones del fabricante indican que:

- Menos del 8 %, queda retenido en tamiz de luz de malla 60.
- Menos del 45 %, queda retenido en tamiz de luz de malla 200.
- Tamaño de partícula, 100 µm.

· Estabilidad y condiciones de almacenamiento.

El *Avicel PH 102*[®] es químicamente estable y se debe almacenar en recipiente hermético ya que se trata de un producto con cierta higroscopicidad.

· Características farmacotécnicas.

- El *Avicel PH 102*[®] proporciona elevada dureza a los comprimidos, sin la necesidad de aplicar fuerzas de compresión elevadas.
- Presenta cierta susceptibilidad a los lubricantes (Lahdenpa E., 1997).
- Se obtienen valores bajos de friabilidad.
- Gran estabilidad.
- Excelente fluidez, velocidad de deslizamiento.

Dependiendo del tipo de efecto que queramos obtener, disgregante, deslizante, antiadherente, granulación húmeda, compresión directa, las concentraciones usadas oscilan entre un 5 a un 25%. Sin embargo, puede utilizarse como diluyente, sin ningún tipo de límite de concentración. Distintas publicaciones indican que puede ser utilizado en concentraciones cercanas al 90%, manteniendo todas sus propiedades farmacotécnicas.

*** Importancia de la celulosa microcristalina como excipiente de compresión directa.**

El éxito de la compresión directa depende de la elección adecuada de los excipientes que se van a utilizar, estos deben poseer una serie de cualidades, entre otras, una buena fluidez y una cohesibilidad adecuada. La celulosa microcristalina posee unas propiedades, que permite conseguir comprimidos con una elevada dureza con unos tiempos de disgregación inusualmente bajos.

La fluidez de ciertas formulaciones, con celulosa microcristalina con excipiente mayoritario, podía ser afectada por otros componentes de la formulación, así como por la naturaleza del principio activo. Se ha estudiado que la incorporación de *Avicel PH 102*[®] a la formulación, viene a corregir esta deficiencia (Enezian E., 1972).

M. Celik y col. (1996), han estudiado la compactación de mezclas binarias de principios activos con pobres características intrínsecas de compactación y con distinta estructura cristalina, y por lo tanto, tamaño de partícula, y celulosa microcristalina. Llego a la conclusión de que se produce una mejoría en la compactabilidad de la mezcla, respecto a la capacidad de compactación intrínseca de la droga, y que dicha mejora es proporcional a la cantidad de celulosa microcristalina en la mezcla.

Al mismo tiempo, en estudios comparativos con otros tipos de celulosa microcristalina, se han podido extraer otras serie de ventajas (Pesonen, T., 1990).

- Las partículas que lo constituyen son más uniformes y esféricas, característica que influye positivamente en su fluidez.

- La uniformidad de contenido y de masa de los comprimidos a lo largo de la producción, sufre menores variaciones en los valores de desviación estándar obtenidos a distintos tiempos.

- Se obtienen valores de compresibilidad adecuados utilizando menor fuerza de compresión. Si bien, la adición de un lubricante (un 2% de Estearato Magnésico) a la formulación, produce un descenso considerable, en torno al 35%, en sus valores de compresibilidad (Robert O. et al., 1989).

- Los estudios realizados no señalan una diferencia significativa en la velocidad de disolución, al usar uno u otro tipo de celulosa microcristalina.

- Se obtienen menores tiempos de disgregación.

III.1.2.2.

SUPERDISGREGANTE: ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO

ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO.

La sal sódica derivada del almidón de patata, el **glicolato sódico del almidón**, de nombre comercial *Explotab*[®] se ha utilizado como superdisgregante en el desarrollo galénico realizado. Éste derivado del almidón de patata es muy utilizado en la industria farmacéutica en la fabricación de comprimidos por compresión directa, se usa en unas concentraciones del 2-10%. Su fórmula estructural es la siguiente, Fig. 7.

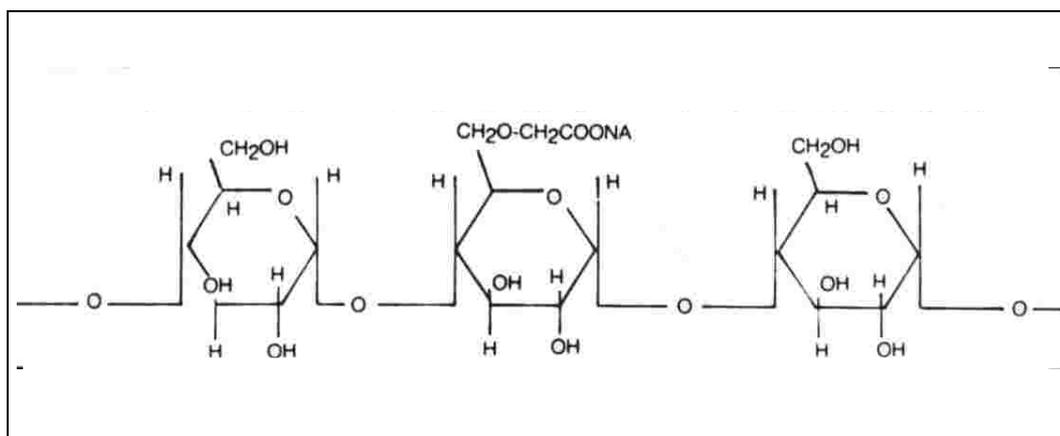


Fig. 7: Fórmula estructural del Almidón Glicolato Sódico.

El almidón de patata está constituido por moléculas alternas de amilosa y amilopectina en una proporción 20:80. El peso molecular del *Explotab*, por lo tanto, será el de sus componentes en su porcentaje correspondiente. En concreto, según datos del fabricante (Edward Mendell Co. Inc.), su peso molecular oscila entre 500.000 y 1.000.000 (g/mol).

* Descripción.

Se trata de un granulado esférico u ovalado de 30-100 μm de diámetro de partícula, blanco, inodoro, insípido, con adecuadas características de flujo, que contiene además un pequeño porcentaje de partículas semi-esféricas con un diámetro entre 10-35 μm .

Su punto de ebullición está cercano a los 200°C.

Su viscosidad, determinada con un viscosímetro tipo BROOKFIELD[®], Modelo LVF a 30 rpm; para una dispersión al 2%, presenta un valor máximo de 100 cps.

*** Especificaciones analíticas.**

- pH..... 5,5-7,5
- Pérdida por secado..... < 10%
- Cenizas..... máx del 15%
- Metales pesados..... < 10 ppm
- ClNa..... <10%
- Límite microbiano
 - *Salmonella sp*
 - *E. Coli*..... ausencia

*** Distribución granulométrica.**

Según datos del fabricante, todas las partículas que constituyen el superdisgregante *Explotab*, deben pasar a través de un tamiz de luz de malla (L) 140 (105 μm), son válidos los valores obtenidos en el proceso de tamizado, utilizando tamices de malla decreciente, según se indica.

- L < 44 μm 71,0%
- 44-74 μm 26,0%
- 74-149 μm 3,0%

El diámetro medio es de partícula 42 μm .

*** Densidad del producto.**

Las densidades proporcionadas por el fabricante son las siguientes.

- Densidad aparente..... 0,794-0,850 g/cm^3
- Densidad de producto compactado..... 1,000 g/cm^3

*** Grado de humedad y higroscopicidad.**

El contenido de agua del *Explotab*[®] debe de estar comprendido entre 1,2-3,12%, siendo variable su porcentaje de humedad de equilibrio a 25°C, dependiendo del valor de humedad relativa. Se observa un marcado crecimiento de su contenido en agua, cuando se somete a humedad ambiental superior al 70-80%. Esto indica su elevada higroscopicidad, que explicaría su funcionamiento como agente disgregante, al tener una gran capacidad de absorber agua. Su capacidad de hinchamiento en agua es de 300 veces su volumen inicial mientras que el hinchamiento que puede sufrir un grano individualmente es del 700%.

*** Solubilidad.**

La solubilidad del *Explotab*[®] en general es mínima para distintos solventes. Es insoluble en solventes orgánicos. Al 2% peso/volumen, es dispersado en agua caliente, precipitando de tal forma, que aparece una gruesa capa de sedimento saturado en el fondo del recipiente. Es poco soluble en n-hexano, y algo más soluble en etanol.

*** Estabilidad y condiciones de almacenamiento.**

El *Explotab* en sí, es estable. No obstante debe almacenarse en material hermético, protegido de variaciones bruscas de temperatura (temperaturas no superiores a 25°C) y humedad (Humedad relativa < 65%), de esta forma, mantiene sus propiedades durante cuatro años. Si no es así, el producto almacenado empezará a tomar un color pardo.

En el producto terminado, si se almacena bajo condiciones drásticas, elevando la temperatura y la humedad por encima de los límites establecidos por el fabricante, se produce un incremento considerable en el tiempo de disgregación de los comprimidos, con la consiguiente disminución en su velocidad de disolución. (Miseta, M. et al., 1993)

Una de las ventajas que presenta el *Explotab*, son sus buenas propiedades farmacotécnicas, proporcionando al comprimido valores adecuados de friabilidad (0,037%) y velocidad de deslizamiento (13 g/s).

*** Importancia del *Explotab*[®] como disgregante de comprimidos de compresión directa..**

Numerosos estudios de laboratorio, han demostrado la eficacia de estos agentes, en la disgregación y velocidad de disolución de formas sólidas, cuando es incorporado a formulaciones preparadas por compresión directa. Pudiendo llegar a ser un primer paso limitante para la posterior disolución de los comprimidos; y por lo tanto en la biodisponibilidad de las sustancias activas formuladas.

Esta eficacia en la capacidad de disgregación de comprimidos de estos agentes viene condicionada por una serie de factores mecánicos, como su velocidad de hinchamiento o grado de absorción de agua, de factores pasivos e intrínsecos, como su naturaleza (almidón o celulosa), que condiciona su solubilidad, tamaño de partícula, viscosidad, forma, volumen de sedimentación, y de factores extrínsecos como las características de la formulación, fuerza de compresión, etc. (Tsige G.M. et al., 1996; Gissinger D. et al., 1986).

El mecanismo de acción del *Explotab* está basado en aumentar la absorción de agua. Ésta, pasa a través de los poros al interior del comprimido, se reducen las fuerzas de unión entre las partículas. La velocidad con la que el comprimido es capaz de absorber agua, influye directamente en la velocidad de disgregación. Una vez absorbida el agua se produce

un hinchamiento de las partículas y una fragmentación en el interior de la matriz del comprimido. El resultado es una rápida y uniforme disgregación. (Sakr A. et al., 1993)

Estos estudios señalan, que los mejores resultados se han obtenido usando proporciones de disgregante del 2 % en la formulación; si bien, se recomienda el estudio de cada formulación por separado. (Bolhuis, G.K. et al., 1997)

Una de las características del *Explotab*[®], es que no modifica el tamaño de partícula del componente activo siendo además compatible con un amplio espectro de formulaciones.

Por último, cabe destacar su importancia, por ser capaz de compensar los efectos negativos de componentes hidrófobos de las formulaciones, ya sea la propia sustancia activa, como ocurre en el caso del Paracetamol (Wan L.S.C. et al., 1987), Oxazepan (Westeterberg M. et al., 1993), Prednisona (Ferrari F. et al., 1996); como el lubricante estearato Mg, utilizado en nuestro estudio, que bloquean el paso de fluidos al interior del comprimido.

III.1.2.3.

LUBRICANTE: ESTEARATO MAGNÉSICO

· **ESTEARATO MAGNÉSICO.**

Se trata de la sal magnésica del ácido esteárico y se utiliza en el proceso de compresión como lubricante, ya sea en compresión directa como por granulación. Proporciona a la mezcla pulverulenta a comprimir unas características reológicas adecuadas para este proceso. Además tiene propiedades deslizantes y antiadherentes que facilitan la compresión (Ertel, K. D., et al., 1988; Rubinstein M., 1987).

*** Descripción.**

Es un polvo blanco fino que precipitado o molido presenta una baja densidad, de aspecto impalpable. Se adhiere fácilmente a la piel, con olor y sabor suave pero característicos. Su peso molecular es de 591,3 g/mol.

*** Especificaciones.**

- Densidad..... 1,08 ± 0,02 g/cm³
- Volumen aparente..... 3,0-8,4 ml/g
- Volumen apelmazado..... 2,5-6,2 ml/g
- Punto de ebullición..... 88,5°C
- metales pesados..... < 20 ppm
- Humedad..... 3,85%
- cenizas..... < 6%
- límite microbiológico.
 - total de bacterias..... < 1000/g
 - *E. Coli*..... negativo

*** Solubilidad.**

Insoluble en agua, alcohol y éter, poco soluble en alcohol caliente y benceno.

- agua (25°C)..... 0,040 mg/ml
- alcohol (25°C)..... 0,160 mg/ml
- n-hexano (25°C)..... 0,018 mg/ml

*** higroscopicidad.**

Debido a su carácter hidrófobo, es despreciable o nula la humedad absorbida del medio ambiente. Este carácter hidrófobo, influye negativamente en la disgregación y velocidad de disolución de los comprimidos.

*** Superficie específica.**

2,45 - 7,93 cm² /g

2,45 - 16,0 cm² /g

Presenta dos polímeros, trihidratado y dihidratado, siendo este último más estable, no se polimeriza con facilidad. Se aconseja que su almacenamiento sea en lugar frío y seco, y en recipiente hermético.

*** Uso del Estearato Magnésico como lubricante.**

Es un lubricante que confiere a la fórmula propiedades deslizantes y antiadherentes, en una concentración del 0,25 al 2% del total de la mezcla. No debe utilizarse en cantidades mayores al 5%, utilizando siempre la menor concentración posible, ya que, debido a su carácter hidrófobo, retarda el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución de los comprimidos, efecto que se incrementa con largos tiempos de mezclado, al formar una pequeña película en la superficie del comprimido y de los gránulos (Johanson M.E. et al., 1985; Merle C. et al., 1979). También puede influir negativamente en la resistencia a la fractura y friabilidad.

III.1.2.4.

AGENTES HIDROTRÓPICOS COMO COADYUVANTES DE LA SOLUBILIDAD

III.1.2.4.1. CAFEÍNA.

La Cafeína es la 2,3,6,7-tetrahidro-1,3,7-trimetil-1*H*-purin-2,6-diona y según los formularios oficiales (USP 23/NF 18, 1995), debe tener una riqueza comprendida entre el 98,5 y el 101,5 %.

* Descripción.

A simple vista se trata de un polvo blanco o agujas blancas por lo general apelmazadas, inodoro y de sabor amargo. Fácilmente sublimable, sus soluciones son límpidas e incoloras, neutras al tornasol; en estado hidratado es eforescente al aire. Pierde toda la humedad a 80°C, al tornarse anhidro. Su punto de fusión es de 234-239°C. Y su fórmula estructural se muestra a continuación (Fig. 8).

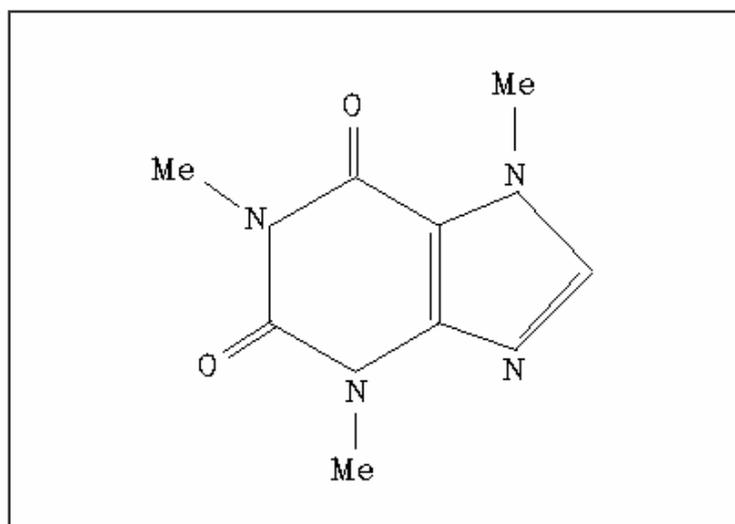


Fig. 8: Fórmula estructural de la Cafeína.

* Solubilidad.

Es bastante soluble en agua (1g/50 ml) y etanol en caliente (1g/25ml), fácilmente soluble en agua hirviendo (1g/6ml) y cloroformo (1g/6ml), poco soluble en etanol (1g/75ml) y éter (1g/600ml). Se disuelve en disoluciones concentradas de benzoatos o salicilatos alcalinos.

Siendo una base débil, la cafeína no forma sales estables y hasta sus sales de ácidos fuertes como el clorhidrato y el bromhidrato, se hidrolizan con facilidad en agua. Su solubilidad en agua aumenta en presencia de ácidos orgánicos y en forma de sales como benzoatos o salicilatos.

Según las especificaciones propias de este producto debe poseer un contenido en metales pesados inferior a 20 ppm y una pérdida por desecación, después de calentamiento a 100-105°C durante una hora, sobre un gramo de muestra que no debe ser superior al 0,5%.

*** Importancia de la Cafeína en la formulación.**

La Cafeína se incluye en nuestra formulación como agente hidrotrópico en una concentración del 6% de la masa total de nuestros comprimidos, con el fin de poder modificar, en nuestro caso aumentar, la hidrosolubilidad de nuestros principios activos.

III.1.2.4.2.TEOFILINA.

La Teofilina es la 2,3,6,7-tetrahidro-1,3-dimetil-1*H*-purín-2,6-diona, y según las farmacopeas oficiales, su riqueza está comprendida entre el 99,0 y el 101,0%, calculado con respecto a sustancia desecada (USP 23/NF 18, 1995).

* Descripción.

Se trata de un polvo cristalino, blanco, inodoro, con sabor amargo, estable al aire. Es una base más débil que la Cafeína, difícilmente forma sus sales aún con ácidos fuertes; pero más ácida que ella, se disuelve fácilmente en agua amoniacal. Su solución saturada es transparente, neutra o levemente ácida frente al tornasol. Su punto de fusión, es de 270-274°C. Su fórmula estructural se muestra en la figura 9.

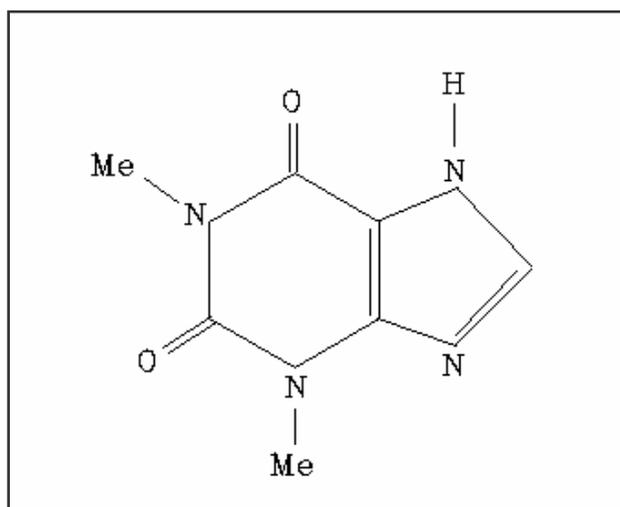


Fig. 9: Fórmula estructural de la Teofilina.

* Solubilidad.

Es poco soluble en agua (1g/200ml) y cloroformo, muy poco soluble en éter y bastante soluble en etanol (1g/80ml). Se disuelve en disoluciones de hidróxidos alcalinos, en amoniacal y en ácidos minerales.

Su contenido en agua, para su estado hidratado, es de un 8-9,5%. Su pérdida por desecación a 100-105°C, sobre un gramo de muestra debe ser inferior al 0,5% de su peso, y su contenido en metales pesados, menor a 20 ppm.

*** Importancia de la Teofilina en la formulación.**

Como agente hidrotópico, al igual que la Cafeína, se incorpora a las formulaciones tipo de los distintos excipientes de compresión directa de nuestro estudio, constituyendo el 6% del total de la mezcla para comprimir, de nuestras formulaciones objeto de estudio.

III.1.2.5.

CICLODEXTRINAS

III.1.2.5.1. CONCEPTOS GENERALES DE LAS CICLODEXTRINAS.

* Desarrollo histórico.

El primer trabajo sobre el aislamiento de un producto reconocible como ciclodextrina fue realizado en 1891 por Villiers, quien aisló una pequeña cantidad de sustancia cristalina de un medio de cultivo de *Bacillus amylobacter*, que contenía almidón. Este compuesto fue conocido como amilosina, por su semejanza con la celulosa.

Entre 1903 y 1911, Schardinger consiguió aislar el bacilo productor de la enzima responsable de la transformación del almidón en ciclodextrina; se trataba del *Bacillus macerans*, se definió por primera vez a las ciclodextrinas como una mezcla de dos oligosacáridos y describiéndose su preparación y aislamiento.

Posteriormente, Pringsheim descubre el poder acomplejante de estas sustancias, su aptitud para formar compuestos de inclusión con diversas moléculas, modificando sus características físico-químicas, solubilidad y estabilidad (Moyano Mendez J.R. et al., 1995).

En el capítulo II, donde se mencionan los distintos métodos para mejorar la solubilidad de las drogas, se desarrollan ampliamente las técnicas actuales de caracterización y preparación de estos compuestos de inclusión.

* Usos de las ciclodextrinas.

Además de su utilización en la formulación de distintos principios activos, las ciclodextrinas se han utilizado con otras aplicaciones.

Se utilizan polímeros de ciclodextrinas en analítica como fases estacionarias quirales propiamente dichas y como aditivos a la fase móvil, en separaciones cromatográficas (Ameyibor and Stewart, 1998; Gonzalez I. et al., 1996).

Las ciclodextrinas pueden utilizarse como enzimas artificiales, aumentando la velocidad de hidrólisis alcalina de ésteres y amidas en reacciones bioquímicas. Se ha demostrado que el mecanismo de reacción de hidrólisis en presencia de ciclodextrinas se asemeja mucho al de la Quimiotripsina (Valcavi U., 1993). También actúan unidas a coenzimas o a algún grupo químico que forma parte de ellas, como ocurre con el aminoácido Histidina, en el que la ciclodextrina se une a su grupo imidazolo. Además es capaz de unirse al grupo nicotilamida de la coenzima Oxido-reductasa (NADH, NADPH) y a la Adenina o Flavina que interviene en la coenzima Flavina-adenina dinucleótido (FAD).

Es presumible pensar que las ciclodextrinas puedan interaccionar favorablemente con proteínas evitando su dimerización y formación de agregados insolubles en solución acuosa, liofilizados y preparaciones de uso expentoráneo, que disminuyen la potencia y aumentan la

turbidez de las preparaciones inyectables al ser reconstituidas. Este fenómeno es común en ciertas proteínas como la Estreptoquinasa y Uroquinasa, en hormonas del crecimiento, siendo especialmente importante este problema en el caso de la Insulina. Pequeñas cantidades de hidroxipropil- β -ciclodextrina (0,5-5,0%) son suficientes para bloquear la formación de estos agregados proteicos. Presumiblemente los aminoácidos expuestos en la superficie de las proteínas se acomodan en gran parte en el interior de la cavidad de la ciclodextrina. La posterior dilución y disociación del complejo ciclodextrina-proteína en la sangre, asegura que éstas no interfieran en la actividad biológica de estos productos (Stern Warren C., 1989).

Se ha estudiado el efecto y comportamiento de los derivados sustituidos de las ciclodextrinas naturales, en especial de la hidroxipropil- β -ciclodextrina, en formulaciones parenterales, frente a las proteínas plasmáticas cuando se administran en forma de complejo de inclusión con distintos fármacos (Brewster M.E., 1991). Se seleccionaron distintos antiinflamatorios no esteroídicos como el Diflunisal, por su elevada unión a proteínas plasmáticas; calculando distintos parámetros acerca del transporte de lípidos y de los niveles de colesterol plasmático, se observó un antagonismo competitivo entre el principio activo y las proteínas plasmáticas por la cavidad interna de la ciclodextrina, lo que modifica las características farmacocinéticas del fármaco, afectando a su biodisponibilidad y su posterior eliminación (Evangelos E.S. et al., 1994).

En cuanto a su uso formando complejos de inclusión con sustancias activas, su principal acción es la de incrementar la biodisponibilidad oral del fármaco, como consecuencia de un aumento en su solubilidad. En especial, destaca su utilidad con principios activos poco solubles como el Piroxicam o Ibuprofeno (Bettini R. et al., 1992) que debido a la disolución incompleta del principio activo a nivel gastrointestinal, no son totalmente absorbidos o lo hacen de forma variable.

Esta mejora en la biodisponibilidad también es debida a un aumento en la estabilidad de los principios activos, ya que su unión a la ciclodextrina forma complejos más estables ante la posible degradación del fármaco debido a reacciones bioquímicas que sufren en el organismo una vez ingeridas, o en el almacenamiento, o debido a la su exposición a condiciones adversas, evitando la fotodegradación como en el caso de la Fenotiazida o aumentando la resistencia frente al calor como con el Metronidazol (Mollgaard F. et al., 1984) y la Prostaglandina F₂ (Uekama K. et al., 1992). También son activas frente a reacciones de oxidación como con la Epinefrina, la vitamina D₃ (Szejtli J. et al., 1980) o la vitamina A (Szejtli J. et al., 1980) o frente a reacciones de hidrólisis, como en el caso de la Aspirina (Choudhry S. et al., 1993) y la Digoxina (Uekama K. et al., 1982), sobre reacciones

de hidratación de ciertas prostaglandinas (Uekama K. et al., 1992). También nos permiten la inclusión de aromas (Matsuda M. et al., 1991).

Los efectos de las ciclodextrinas sobre la biodisponibilidad del fármaco, y otras ventajas que producen se pueden explicar atendiendo a la vía de administración y forma de dosificación (Stern Warren C., 1989):

· Formulaciones orales.

El aumento en la solubilidad de ciertos fármacos, conlleva una disminución en la irritabilidad de estos fármacos sobre la mucosa gastrointestinal, ya que la irritabilidad es debida a la interacciones químicas y físicas de las moléculas insolubles del fármaco, como ocurre con muchos antiinflamatorios no esteroídicos como Piroxicam, Aspirina, Ketoprofeno o Diclofenaco (Orienti I. et al., 1991).

Las soluciones formuladas con ciclodextrinas tienen mayor capacidad de liberación del principio activo que las simples suspensiones de los fármacos. Además tienen la capacidad de enmascarar sabores y olores de principios activos como el Cloranfenicol y Nitroglicerina, de vitaminas y de esencias (Matsuda M., 1991).

El uso de ciclodextrinas permite la administración sublingual de compuestos insolubles como los esteroides (Testosterona) (Evangelos E.S. et al., 1994; Pitha J. et al., 1986) y otras sustancias lipofílicas que sólo se podían administrar en inyección.

· Formulaciones inyectables.

En formulaciones parenterales se prefiere el uso de derivados sustituidos de las ciclodextrinas naturales (HP- β -ciclodextrina) debido a su mayor solubilidad, lo que confiere mayor seguridad y menor toxicidad. Tecnológicamente hablando se reduce el volumen del inyectable lo que produce una disminución en el efecto irritante de ciertos solventes orgánicos que pueden contener las formulaciones.

La utilización de ciclodextrinas disminuye los efectos indeseables de ciertos fármacos como los agentes anticancerígenos. Se ha demostrado que estas sustancias producen dolor y flebitis en la zona de inyección.

Se ha observado que el complejo principio activo-ciclodextrina es más fácil de reconstituir en formas extemporáneas (suspensiones) que el principio activo libre, se reduce además la formación de precipitados insolubles y ayuda al mantenimiento de la transparencia de muchas formulaciones como en el caso de las insulinas (Stern Warren C., 1989).

· Formulaciones oftálmicas.

La principal ventaja que aportan las ciclodextrinas utilizadas a través de esta vía de administración es la posibilidad de formar soluciones estériles que presenta mayor capacidad de liberar el principio activo que las suspensiones, aumentando su estabilidad en medio acuoso, lo que evitaría la utilización de formas liofilizadas. El problema viene cuando no es posible la dilución total del fármaco, lo que reduce su posterior liberación.

Distintos estudios demuestran la excelente capacidad de penetración del principio activo en la córnea en el caso de utilizar la HP- β -ciclodextrina.

· Formulaciones rectales.

El uso de ciclodextrinas produce un aumento de la hidrófila de los principios activos, y por lo tanto mejora la absorción rectal; también mejora la liberación del principio activo. A modo de ejemplo, nos remitimos a diversos estudios realizados con el 4-etil-bifenililacetato como profármaco y otros casos similares como el observado para el Flurbiprofeno, Diazepam y n-butil-PABA (Moyano Mendez J.R. et al., 1994).

· Formulaciones tópicas.

Al igual que en la administración rectal, por vía percutánea se puede afirmar que, aunque las ciclodextrinas tienden a retardar la penetración a través de la piel, la rápida liberación del principio activo de la forma de dosificación tópica y el aumento de su solubilidad contrarresta la baja permeabilidad del compuesto de inclusión. Incluso puede aumentar la absorción percutánea por modificación en la estructura de distintas capas de la piel.

*** Metabolismo y toxicidad de las ciclodextrinas.**

Podemos obtener una serie de conclusiones acerca de la potencia y seguridad del uso de la β -ciclodextrina y su derivado HP- β -ciclodextrina (*ENCAPSIN*[®] *HPB*) en seres humanos, basándonos en los resultados obtenidos a cerca de la posible toxicidad en estudios realizados en animales de investigación (ratas, perros) por la extrapolación de los parámetros de distintos perfiles y modelos utilizados. En este sentido, se ha obtenido información respecto a su variación de peso corporal y de distintos órganos, analítica de la sangre y orina, mortalidad, consumo de comida y agua, posibles fisio-histopatologías (hiperplasia o aumento de la actividad fagocitaria en células mononucleares) en distintos tejidos y órganos corporales (riñones, bazo, hígado, tracto y vejiga urinaria, pelvis renal).

Al mismo tiempo se han realizados estudios a corto y largo plazo, modificando las dosis (dosis crecientes que se corresponden con toxicidad baja, leve, moderada), en forma libre o acomplejando a distintos fármacos, estudiando su potencia y efecto crónico, utilizando distintas vías de administración (oral, parenteral, subcutánea).

Estas modificaciones están asociadas a un aumento de los procesos osmóticos y farmacocinéticos, pudiendo llegar a producir efectos reversibles o irreversibles (JANSSEN BIOTECH, 1992).

En cuanto a su metabolismo y toxicidad en humanos y sus posibles efectos negativos, es importante tener en cuenta la vía de administración y tipo de ciclodextrina (natural o sintética) utilizada:

· Vía intravenosa.

En estudios realizados en voluntarios sanos se prestó especial hincapié, en la posible toxicidad renal debido a la alta concentración hallada en ciertas hormonas como la Testosterona, la Aldosterona o el Cortisol.

El volumen de distribución teórico ($Vd_{ss} = 14-15 \text{ l}$) se corresponde con el obtenido en el fluido extracelular (13-16 l). Esto indica que su distribución tisular está muy limitada, como podría esperarse debido a la naturaleza hidrofílica de la ciclodextrinas.

El aclaramiento renal medio (110-120 ml/min.) es independiente de la dosis. Este valor indica que sufre íntegramente filtración glomerular (125 ml/min.). El aclaramiento renal está en el mismo rango que el aclaramiento de Creatinina lo cual confirma que su eliminación depende en parte de la función renal. Un 80-90% de la cantidad de ciclodextrina administrada es excretada a través del riñón.

Su comportamiento en forma de compuesto de inclusión se puede describir en tres etapas: dilución (hasta un 90%), y competición de los lípidos plasmáticos y de las moléculas huésped del fármaco por las proteínas plasmáticas. Tras su dilución el complejo principio activo- β -ciclodextrina se distribuye rápidamente diluyéndose en el plasma y fluidos extracelulares. Sus tiempos medios de eliminación abarcan el rango de 1,2 a 2,0 horas.

La mayor parte de estos fármacos formulados en forma de complejo, presentan libremente una moderada constante de estabilidad ($500-5.000 \text{ M}^{-1}$) y un elevado porcentaje se une a proteínas plasmáticas, sin embargo es mayor la afinidad de estas proteínas y lípidos plasmáticos, como el colesterol, por las moléculas de ciclodextrina, presentando una constante de estabilidad de 19.000 M^{-1} .

Casi la totalidad de la Hidroxipropil- β -ciclodextrina sufre excreción renal, sin embargo, no presenta actividad tóxica a este nivel, siendo mínima su capacidad hemolítica, de ahí que se recomiende su uso en formas farmacéuticas parenterales.

La nefrotoxicidad que presenta las ciclodextrinas naturales (β -ciclodextrina) es debida a la formación de complejos insolubles con estas proteínas y lípidos plasmáticos (colesterol) que se acumulan a nivel renal, preferentemente a nivel de la corteza renal, y de la vejiga urinaria. Además se ha podido demostrar que presentan un elevada capacidad hemolítica, produciendo cambios morfológicos en los eritrocitos. Estas diferencias en la seguridad de una y otra ciclodextrina es debida al grado de sustitución de los grupos hidroxipropilo.

A nivel subcutáneo e intramuscular la administración convencional de fármacos se ve limitada por la irritación que produce y la baja tolerancia que presenta, siendo a veces especialmente dolorosa, debido a los cosolventes de la formulación, necesarios para conseguir la solubilización total del principio activo. No se han observado dichos efectos indeseables en formulaciones con hidroxipropil- β -ciclodextrina a nivel de la zona de inyección, alcanzando niveles del 90% su excreción por orina en 24 horas en formulaciones subcutáneas.

· Vía oral.

Ausencia total de toxicidad oral tanto de la β -ciclodextrina natural como del derivado hidroxipropilo (*ENCAPSIN*[®] *HPB*). Distintos estudios demuestran su buena tolerancia y gran seguridad tanto en forma libre como formando parte de formulaciones orales. Los niveles de concentración remanente tras la administración de dosis crecientes (4-16 g) se mantienen por debajo del límite de detección (<1 $\mu\text{g/ml}$), lo que indica su baja absorción a nivel gastrointestinal. Basándonos en las concentraciones halladas en orina, podemos afirmar que se eliminan en gran parte de forma inalterada; y que ésta es independiente de la dosis administrada.

Diversos autores han estudiado la toxicidad de estos oligosacáridos en ratas a nivel de la mucosa nasal, estos efectos perjudiciales fueron monitorizados determinando la liberación total de proteínas y de dos enzimas marcadoras, la enzima lactato deshidrogenasa que forma parte del epitelio nasal, y la fosfatasa alcalina, enzima asociada con la membrana plasmática celular de mamíferos. Los resultados muestran que el grado y la naturaleza de los sustituyentes del anillo de ciclodextrina ($\text{DM-}\beta\text{-CD} > \text{M-}\beta\text{-CD} > \text{HP-}\beta\text{-CD} > \text{HE-}\beta\text{-CD} > \text{SBE-}\beta\text{-CD}$), causan un efecto significativo en la membrana nasal, y como consecuencia potencian su absorción; esta mucotoxicidad podría estar directamente relacionada con la hidrofobicidad del anillo de ciclodextrina (Ramensh K. et al., 1995).

III.1.2.5.2. β -CICLODEXTRINA.

* Descripción.

Es un oligosacárido cíclico cristalino, no higroscópico, prácticamente inodoro, con ligero sabor dulce, derivado de almidón, formado por siete unidades de glucosa unidas por enlaces $\alpha(1,4)$. Su peso molecular es de 1135 g/mol. Presenta forma troncocónica a modo de un bucle rígido con una cavidad central cuyo tamaño depende del tipo de ciclodextrina. Su fórmula empírica es $C_{42}H_{70}O_{35}$, su fórmula estructural se muestra en la figura 10.

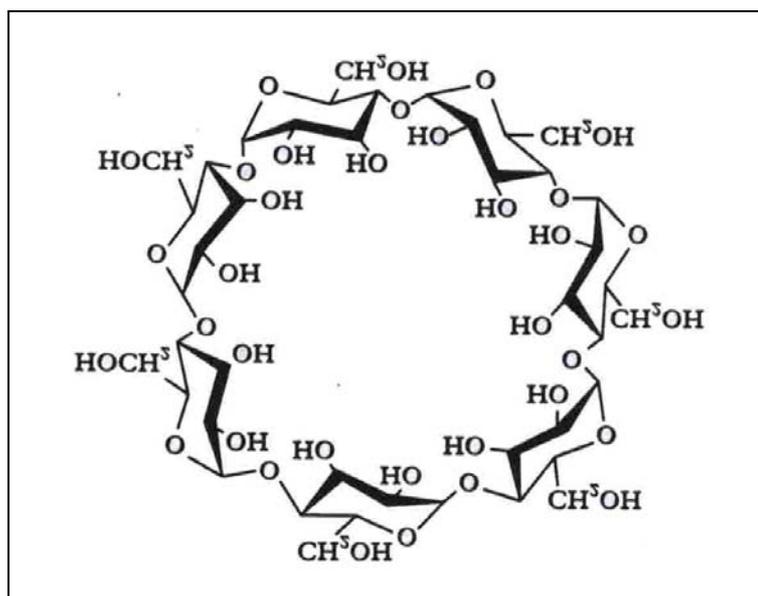


Fig. 10: Fórmula estructural de la β -ciclodextrina.

Su parte exterior presenta naturaleza hidrofílica debido a la particular disposición de grupos hidroxilo primarios en el polo estrecho del cono y de grupos hidroxilo secundarios (C_2 y C_3 de las unidades de glucosa) en el polo opuesto de mayor diámetro, estos últimos, forman puentes de hidrógeno entre sí, lo que también le confiere una gran rigidez a su estructura.

La disposición de átomos de hidrógeno libres (C_3 y C_5 de las unidades de glucosa) y de un anillo de grupos de oxígeno correspondientes a los enlaces glicosídicos es la razón de que la cavidad interior presente un carácter relativamente apolar, lo que la permite albergar a una o más moléculas *huésped* en su interior formando compuestos de inclusión con muchas sustancias activas modificando las características físico-químicas de muchos fármacos; en especial, su solubilidad y estabilidad, lo que se traduce en una mejora de su biodisponibilidad (Moyano Mendez J.R. et al., 1994; WACKER-CHEMIE, 1997).

*** Dimensiones físicas.**

- Unidades de Glucosa..... 7
- Diámetro interior (Å)..... 6,0 - 6,5
- Diámetro periférico (Å)..... 15,4
- Volumen de la cavidad (Å³)..... 262
- Volumen de la cavidad por mol (mL)..... 157
- Volumen de la cavidad por gramo (mL)..... 0,14

*** Especificaciones de la Farmacopea USP 23/NF 18 (suppl 7).**

- Identificación..... +
- Color y claridad en disolución..... +
- Rotación específica..... + 160° - 164°
- Límite microbiano..... +
 - + Microorganismos..... máx 1000/g
 - + *Salmonella / E. coli*..... 0 en 10 g
- Contenido en agua (karl Fischer)..... < 14,0 %
- Residuos de ignición..... 0,1 %
- Metales pesados..... < 5 ppm
- Contenido en dextrosa..... máx 0,5 %
- Compuestos orgánicos solubles..... máx 5 ppm
- Ensayo de contenido..... 98,0 - 101,0 %

*** Propiedades físico-químicas.**

- Compresibilidad..... 22 - 44 %
- Densidad sin apelmazar..... 0,42 - 0,70 g/cm³
- Densidad apelmazada..... 0,63 - 0,85 g/cm³
- Punto de fusión..... 255 - 265°C
- Humedad..... 13 - 15 %
- Distribución de tamaño de partícula..... 7 - 45 µm
- Solubilidad en propilenglicol..... 1 : 200
- Solubilidad en agua a 20°C..... 1 : 50
- Solubilidad en agua a 50°C..... 1 : 20
- Solubilidad en acetona y etanol..... -

- Tensión superficial a 25°C..... 71 mN / m ó dinas / cm
- Densidad óptica al 1 % a 420 nm..... máx 0,1
- Hidrólisis enzimática..... lenta

La β -ciclodextrina posee pobres características de fluidez, de ahí que requiere la incorporación de lubricantes (0,1 % peso/peso de Estearato Magnésico) cuando es utilizada en compresión directa.

No debe utilizarse en formulaciones parenterales debido a su nefrotoxicidad (Brewster M.E. et al., 1991), sin embargo, distintos estudios han demostrado que no son tóxicas en humanos cuando son administradas por vía oral o de forma local.

La β -ciclodextrina sufre degradación en el intestino delgado (ciego y colon). Pequeñas cantidades son absorbidas en la parte superior del tracto intestinal, siendo excretada por vía renal.

En cuanto a su obtención las ciclodextrinas son fácilmente sintetizadas por degradación enzimática del almidón usando enzimas Amilasas obtenidas de bacterias específicas, *Bacillus macerans* o *bacillus megaterium* (Valcavi U., 1993). En el caso de la β -ciclodextrina por la enzima Ciclodextrin glicosiltransferasa (CGT) por hidrólisis del grupo amido, en presencia de un solvente orgánico que impide el crecimiento de microorganismos; posteriormente el solvente insoluble es eliminado por vacío. La β -ciclodextrina es tratada con carbón activo, cristalizada en solución acuosa, secada, y almacenada.

La β -ciclodextrina es estable en estado sólido, si está protegida de alta humedad relativa. Debe almacenarse en recipientes con cierre hermético en lugares secos y frescos.

III.1.2.5.3. HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA.

Se trata de un polvo cristalino blanco cuyo peso molecular varía dependiendo del grado de sustitución. Es un derivado de la β -ciclodextrina que se obtiene por sustitución de los grupos hidroxilo de la superficie exterior del oligosacárido por grupos hidroxipropil, lo que le confiere una gran solubilidad (> 1:2) en agua a 25 °C. Su tensión superficial es de 52-69 mN/m (52-69 dinas/cm) a 25°C.

Mantiene las mismas aplicaciones que la β -ciclodextrina, sin embargo, no presenta nefrotoxicidad, por lo que pueden ser usadas incluso en formulaciones parenterales.

Distintos estudios realizados por el fabricante de este hidroxipropil derivado conocido a nivel comercial como *ENCAPSIN[®] HPB* (JANSSEN BIOTECH N.V.,1992), indican que dicha nefrotoxicidad que presenta la β -ciclodextrina no es debida en exclusiva a la baja solubilidad de ésta, su gran capacidad hemolítica es igualmente importante. La mayor solubilidad y la baja actividad hemolítica del derivado hidroxipropil- β -ciclodextrina) recomienda su uso en formulaciones orales, parenterales y locales, por su gran seguridad y baja toxicidad.

Posee una baja higroscopicidad, hecho interesante, puesto que la absorción de humedad puede originar procesos hidrolíticos.

III.2.

ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

III.2.1.

CONCEPTOS GENERALES

*** Introducción.**

En los últimos años ha cobrado especial importancia el estudio de los factores más relevantes, inherentes al fármaco y a los biosistemas, que pueden influir en la absorción, distribución y acción terapéutica.

Tales estudios ponen de manifiesto la importancia de la biodisponibilidad de las formas posológicas y en especial en formas sólidas de dosificación, que si bien, correctamente dosificadas, no ejercen los efectos terapéuticos esperados, o lo hacen de forma incompleta o deficiente. En muchos casos, este problema está relacionado con la solubilidad acuosa de los fármacos y con su capacidad de atravesar membranas biológicas de naturaleza lipídica (Fauli Trillo C., 1993).

La solubilización de ciertos fármacos, es uno de los escollos más importantes para la farmacotecnia de una formulación. Un buen estudio de preformulación y un adecuado desarrollo galénico pueden solucionar en parte este importante problema.

*** Generalidades.**

Desde un punto de vista farmacotécnico, entendemos por disolución. "La dispersión sin reacción química, de una sustancia en un medio líquido, simple o complejo, con formación de una fase líquida, transparente y homogénea". Podemos distinguir entre disoluciones verdaderas o sistemas microdispersos, en que las sustancias se encuentran como moléculas dispersas o iones; y soluciones coloidales o sistemas dispersos, en que las sustancias se encuentran en forma de agregados de mayor dimensión (micelas), siendo los dos sistemas similares a los efectos tecnológicos (Helman J., 1980).

Se denomina **fase**, a una parte homogénea físicamente diferenciable en un sistema y separada por límites bien definidos de las otras partes del sistema.

Un sistema monofásico binario, lo denominamos solución o disolución y está formado por un solvente, que generalmente se encuentra en mayor proporción, y un soluto o sustancia disuelta. En general se denomina soluto a los componentes "no agua", independientemente de su concentración. La cantidad de soluto que puede dispersarse en una cantidad dada de solvente es limitada, pronto se llega a un equilibrio entre el soluto sólido y el disuelto. En ese punto se tiene una solución saturada. Este dato de solubilidad nos indica la solubilidad de una sustancia en otra. Cuando la cantidad de soluto es algo menor de su solubilidad en un solvente, se habla de disoluciones concentradas. Cuando la cantidad es pequeña, disoluciones diluidas.

Es posible superar el límite de solubilidad modificando la estructura físico-química del solvente y/o del soluto.

La formación de **complejos de inclusión**, por medio de ciclodextrinas, y el fenómeno llamado **hidrotropismo**, son dos métodos adecuados para conseguirlo, y son una de las bases del desarrollo de nuestro trabajo.

En la tabla 1, mostramos la terminología utilizada por Farmacopeas y compendios oficiales, acerca de la solubilidad de una sustancia (Gissinger D., 1982).

Término	Partes de disolvente por cada parte de soluto
Muy soluble	Menos de 1 parte
Bastante soluble	1 a 10 partes
Soluble	10 a 30 partes
Escasamente soluble	30 a 100 partes
Poco soluble	100 a 1.000 partes
Muy poco soluble	1.000 a 10.000 partes
Prácticamente insoluble	más de 10.000 partes

Tabla I: Términos de solubilidad.

Los sólidos tienen como hemos dicho una solubilidad limitada, ésta depende en primer término, de la naturaleza de ambos. Un sólido se disolverá en un líquido, si se halla física y químicamente relacionado. Las fuerzas que operan en esta relación soluto-solvente son las siguientes:

- Fuerzas iónicas.
- Fuerzas electrostáticas.
- Fuerzas covalentes.
- Enlaces de hidrógeno.
- Fuerzas electrodinámicas (Van der Waals).
- Fuerzas cinéticas.

Estas fuerzas actúan entre las moléculas, iones, del solvente, del soluto y del soluto-solvente. El proceso de disolución sucede de tal modo, que para que éste se produzca, la afinidad (energía de unión) de las partículas de solvente y las de soluto (energía de solvatación) tendrá que ser superior a la que existe entre las partículas de soluto entre sí, y a la de las moléculas del solvente.

La polaridad de las sustancias nos da una idea aproximada de su solubilidad, ya que se sabe que lo semejante disuelve lo semejante. Con lo cual:

- Solventes polares (hidrófilos), disuelven solutos polares.
- Solventes apolares (hidrófobos), disuelven solutos apolares.

III.2.2.

ANÁLISIS CINÉTICO DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN

En los casos de los fármacos que se administran en forma de polvo o derivada (cápsulas, comprimidos), la velocidad con que se disuelven es crítica. Para que los fármacos sean absorbidos, deben estar previamente disueltos y en disolución pasan al sistema sanguíneo por absorción generalmente a nivel duodeno-yeyunal. Por lo tanto, si la velocidad de disolución es menor a la velocidad de progresión del contenido intestinal y a la velocidad de absorción, quedará disminuida su biodisponibilidad. Esto sucede especialmente con fármacos poco solubles. De ahí, que el estudio de los factores que influyen en la velocidad de disolución, repercute en la biodisponibilidad de éstos. (Alvarez-Fuentes J. et al., 1996)

La solubilidad se relaciona con la velocidad de disolución por medio de la ecuación de Noyes-Whitney:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = K \times A(S - C)} \quad (\text{Ec.1})$$

Donde, C y S representan la concentración de fármaco en disolución y su solubilidad en el medio considerado, respectivamente; A es el área superficial del principio activo y K la constante de velocidad que describe su difusión al medio.

El proceso de disolución fue explicado más tarde por Nerst y Brunner, por medio de la teoría de la película. Esta nos dice, que la difusión del principio activo se hace sobre una película de solvente depositada sobre el cristal, y la difusión de una molécula es de la superficie del cristal a la película, y de ésta al medio solvente. Esto permitió a Brunner introducir en la ecuación 1, las leyes de Fick sobre difusión en general, con lo cual se profundizó en el valor de K.

$$\boxed{K = \frac{Df}{V.h}} \quad (\text{Ec.2})$$

Donde Df es el coeficiente de difusión, V el volumen de la solución y h el espesor de la película de difusión, si sustituimos la ecuación 2. en la ecuación 1. nos queda:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = \frac{Df.A}{V.h} \times (S - C)} \quad (\text{Ec.3})$$

El peso molecular, la temperatura, el pH, la viscosidad, el tamaño de partícula, la morfología cristalina, son algunos de los factores, que influyen en la solubilidad de una sustancia, y por tanto, en su velocidad de disolución.

III.2.3.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

La modificación de la solubilidad de fármacos mediante distintas estrategias constituye una fase importante de la preformulación, ya que, independientemente de la forma de dosificación, todos los fármacos deben disolverse, bien sea antes o después de la administración. Así, es deseable conseguir un incremento de la solubilidad, en especial de fármacos poco solubles.

La solubilidad de los fármacos puede modificarse recurriendo a métodos físico-químicos o químicos. Los primeros no provocan ninguna alteración en la estructura química, actuando bien a nivel soluto o del solvente. Por el contrario, los métodos químicos se basan en producir modificaciones estructurales de diversa complejidad. A modo de resumen, se comentan a continuación los métodos más utilizados en tecnología farmacéutica para modificar la solubilidad de fármacos (Fauli Trillo C., 1993). En la parte final del capítulo se desarrollan más ampliamente los métodos concretos utilizados en nuestro trabajo (Fauli Trillo C., 1993).

· **Métodos químicos.**

En este caso la solubilidad se consigue por modificación de la molécula. Se efectúa cuando la molécula no tiene ningún grupo polarizante, lo que nos impide formar sus sales. Debemos por tanto, introducirlo ex profeso. Esto implica una nueva síntesis, y lo más importante, asegurarnos que la nueva molécula posee las cualidades terapéuticas del producto original.

· **Métodos Físico-Químicos.**

En este caso la modificación de la solubilidad se produce al actuar a dos niveles, por acción sobre el soluto, sobre el fármaco en sí, o por acción sobre el solvente.

- Modificación del soluto.

*** *Formación de sales, control del pH.***

Debido a que la mayor parte de los fármacos son ácidos o bases débiles, el pH del medio constituye un factor determinante de su grado de disociación. Así, la alcalinización o acidificación del medio aumentará la solubilidad de fármacos con carácter ácido o básico, respectivamente. Por tanto, obteniendo las sales correspondientes con cationes o aniones podría mejorarse su solubilidad.

*** *Modificación del cristal.***

Existe una relación entre la estructura cristalina y la solubilidad. Así es frecuente que distintos polimorfos de las moléculas de un fármaco, posean distinta solubilidad o velocidad de disolución.

A menudo es posible aumentar la solubilidad y velocidad de disolución acudiendo a la formación de aductos moleculares, ya sean estequiométricos, del tipo solvatados (hidratados), ya sean compuestos de inclusión no estequiométricos.

*** *Formación de complejos moleculares o de inclusión.***

La formación de complejos por interacción intermolecular del fármaco con otra sustancia, presenta una esteriometría definida y provoca cambios en algunas de sus propiedades físico-químicas como la solubilidad. Recientemente ha adquirido importancia la utilización de complejos de inclusión con ciclodextrinas, liposomas, o la formación de microcápsulas, como estrategia para aumentar la solubilidad de fármacos.

- Modificación del solvente.

Otras posibilidades para mejorar el proceso de disolución, lo constituye la modificación del sistema solvente que comporta varias alternativas:

*** *Cosolventencia.***

Con relativa frecuencia se acude a la mezcla de solventes, o bien al corte acuoso de algún solvente hidromiscible con el fin de aumentar la solubilidad de los fármacos, permitiendo así vehicularizar en menor volumen de líquido, mayor dosis.

La glicerina, el propilenglicol y otros cosolventes se mezclan con el agua en diferentes proporciones dependiendo de la naturaleza del principio activo aumentando su solubilidad.

El parámetro de solubilidad del agua es muy alto ($\delta=23$), en tanto que el de la mayoría de los principios activos se encuentra entre 9 y 15. Esta diferencia hace que muchos fármacos sean poco solubles. Cuando se añade un cosolvente al agua como el propilenglicol ($\delta=15$), el parámetro de solubilidad se asemeja más al del fármaco, aumentando su solubilidad.

*** *Sobresaturación.***

Aunque tal estudio no está sistematizado, es posible formar complejos en solución acuosa que tienen solubilidades mayores que la de saturación.

*** Solubilización micelar.**

Existe la posibilidad con el auxilio de materiales tensioactivos y coloidógenos, de hacer entrar en solución transparente, cantidades sustancialmente mayores que las de la concentración de saturación. El efecto se produce por disminución de la tensión superficial, que permite alcanzar la concentración crítica micelar. Los agentes más utilizados con este objeto son de naturaleza no iónica, especialmente derivados del sorbitano.

III.2.3.1

HIDROTROPÍSMO

El fenómeno de **hidrotropismo** está encaminado a conseguir aumentar la hidrosolubilidad de ciertas sustancias de por sí poco solubles. Esta teoría fue estudiada a finales del siglo pasado por Tanret, quien observó que la cafeína se hallaba solubilizada en la naturaleza por acción del ácido clorogénico, con el que no formaba un compuesto bien definido. Más tarde, estudió la solubilidad de la cafeína con otros ácidos arílicos más sencillos (benzoatos, salicilatos), para el uso de la cafeína en inyectables (Helman J.,1980).

El estudio de este fenómeno fue continuado por Neuber, que introdujo el nombre de hidrotropismo para referirse al fenómeno por el cual, se produce una modificación de la naturaleza del solvente agua, al disolver previamente elevadas concentraciones de un material hidrosoluble. El resultado sería una modificación físico-química del solvente agua frente a sustancias con baja hidrosolubilidad, consiguiendo aumentar la solubilidad de éstas.

Según esta línea de investigación, el efecto se produciría por modificación del solvente, pero tanto el fenómeno, como su sistemática no están desarrolladas.

Según estudios realizados por Higuchi sobre el comportamiento de la Cafeína, el fenómeno del hidrotropismo estaría relacionado con la capacidad de formar complejos de asociación que tiene la Cafeína y en general se piensa que el hidrotropizante, tiene grupos polares y apolares. Estos últimos se conjugarían con los grupos apolares de la sustancia a disolver, el conjunto queda englobado por las porciones polares o hidrofílicas.

La facultad de formar complejos de asociación, es más proporcionada en unos materiales que en otros, de tal modo, que en algunos casos se usarán grandes cantidades y en otros, proporciones más discretas.

El objeto de nuestro estudio, está encaminado a cuantificar el posible efecto hidrotropico, en las formulaciones objeto de estudio, que se produce entre la Cafeína o Teofilina con nuestros principios activos de baja hidrosolubilidad, por sus capacidad de formar complejos de asociación y la influencia del diseño galénico.

Podría pensarse que la hidrotropía, como método de disolución, es algo artificial y muy alejado de las condiciones que reinan en los medios celulares. Hay indicios de que no es así. Por lo pronto hay muchas especies bioquímicas que tienen cualidades hidrotropizantes excelentes. Así las soluciones acuosas de desoxirribonucleatos disuelven aminas aromáticas insolubles de por sí en agua, e incluso hidrocarburos, aun los cancerígenos.

La Edestina, una globulina, es capaz de disolver en agua 5.000 moléculas del hidrocarburo pentano por cada molécula de proteína.

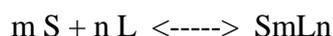
El ATP, muchas de las enzimas y los ácidos nucleicos, tienen propiedades hidrotropicas frente a un sinnúmero de materiales, tanto minerales como orgánicos.

III.2.3.2

OBTENCIÓN DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN CON CICLODEXTRINAS

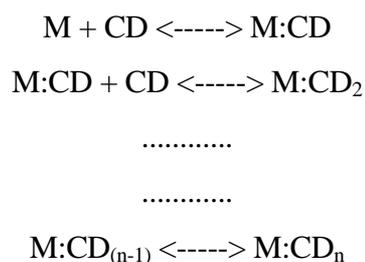
La formación de complejos de inclusión por interacción de una molécula del fármaco con otra sustancia, presenta una estereoquímica definida y provoca cambios en algunas de sus propiedades físico-químicas como la solubilidad.

El complejo es una asociación reversible, donde m moléculas de sustrato S y n moléculas de ligando L , producen una nueva especie, S_mL_n , (Yalkowsky et al., 1981).



El complejo formado se estabiliza por medio de fuerzas de Van der Waals y enlaces por puente de Hidrógeno.

Para entender mejor este proceso de equilibrio, en cuanto a la posible estequiometría que puede presentar el complejo formado, lo definiremos de la siguiente manera:



Las correspondientes constantes de equilibrio se definen de acuerdo con el siguiente balance de masa:

$$\begin{aligned} K_{1:1} &= [M:CD] / [M].[CD] \\ K_{1:2} &= [M:CD_2] / [M:CD].[CD] \\ &\dots\dots\dots \\ &\dots\dots\dots \\ K_{1:n} &= [M:CD_n] / [M:CD_{n-1}].[CD] \end{aligned}$$

El valor de dichas constantes condicionará el comportamiento biofarmacéutico del principio activo formulado como complejo de inclusión.

En general, la formación del complejo de inclusión con ciclodextrina, determina un descenso de la entalpía y un incremento de la entropía del sistema por reducción de la energía libre de éste, lo que ocasiona un aumento de la estabilidad del complejo. Los principales factores que limitan la formación del complejo son la relación entre los tamaños de las ciclodextrinas y la sustancia complejada, y la polaridad de la molécula huésped.

La capacidad de formar un complejo de inclusión entre un fármaco concreto con las distintas ciclodextrinas naturales o con alguno de sus derivados, se determina mediante la realización de los diagramas de fase de solubilidad (Esclusa Díaz T. et al., 1995).

Estos diagramas se constituyen a partir de los cambios que se producen en la solubilidad de un fármaco en presencia de cantidades crecientes de la sustancia acomplejante, obteniendo información acerca de el tipo y estabilidad de la interacción entre ambos componentes.

Según el método, Higuchi-Connors (1965), se coloca en un baño a temperatura constante y en recipientes bien tapados, cantidades en exceso del fármaco, en una batería de disoluciones con igual volumen del disolvente elegido y concentraciones crecientes de ciclodextrina como agente acomplejante o ligando. Se somete a agitación continua y controlada hasta alcanzar el equilibrio. Mediante la determinación en alícuotas del sobrenadante, se analiza la concentración de sustrato de cada uno de los recipientes.

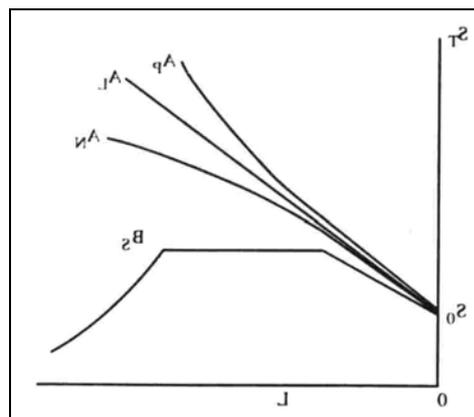


Fig. 11: Diagrama de fases de solubilidad.

En la figura 11. Se observa la representación gráfica de los posibles resultados que pueden darse en un estudio de solubilidad por medio de un diagrama de fases, cuya interpretación es la siguiente.

El punto S_0 en el cual la gráfica corta al eje de ordenadas, representa la solubilidad del fármaco en el medio elegido. Con la adición de ciclodextrina la solubilidad del fármaco aumenta, debido a la formación del complejo, se obtienen los diagramas tipo A que corresponden a sistemas en los que el complejo formado es soluble cualquiera que sea la concentración del ligando. Se subdivide, en A_1 cuando existe una relación lineal entre las concentraciones del fármaco y de la ciclodextrina. Es decir, una dependencia de primer

orden, asumiendo en este caso una relación esteriométrica 1:1, la más habitual en estos sistemas.

El diagrama A_p , muestra una desviación positiva, se obtienen cuando los complejos formados constan de más de una molécula de ligando, mientras que si muestran una desviación negativa, diagrama A_n , esto significa que a concentraciones altas la solubilidad depende de la concentración de ciclodextrinas.

En el punto S_1 del diagrama B, la disolución está saturada respecto al complejo y al medicamento. Al añadir más agente acomplejante, se produce una meseta debido a que el sistema está saturado, que corresponde con la formación y precipitación del complejo en tanto siga existiendo un exceso de fármaco. Alcanzado el punto S_1' , el exceso de fármaco se ha transformado en complejo. Nuevas adiciones de ciclodextrina provocan la precipitación en forma de complejo del sustrato libre en solución, lo que se manifiesta por un descenso en el diagrama de fases (Martin A.N.,1967).

La constante de estabilidad o de disociación del complejo se puede calcular a partir del tramo recto ascendente de los diagramas. Para los complejos de esteriometría 1:1, viene dada por la ecuación:

$$K = \frac{S_0}{P} (1 - S_0) \quad \text{Ec.4}$$

Donde P, es el valor de la pendiente de dicho tramo inicial y S_0 es la solubilidad del fármaco.

*** Métodos para la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrinas.**

Los principales métodos utilizados para la preparación de complejos de inclusión con ciclodextrina se pueden agrupar, en función del medio en que se lleva a cabo el proceso (Esclusa Díaz T. et al., 1995):

- En disolución.
- En suspensión.
- En estado sólido.

· En disolución.

- Formación de complejos por precipitación a partir de una solución acuosa:

· Método de coprecipitación.

Este método está basado en la precipitación de complejo. (Uekama K. et col., 1983) Su desarrollo se explica siguiendo el modelo del diagrama de fases de solubilidad de Higuchi-Connors descrito anteriormente; en general se parte de una disolución acuosa. Normalmente, se lleva a cabo a temperatura ambiente, aunque con algunos principios activos es necesario aplicar calor para aumentar la velocidad de complejación, con posterior enfriamiento de la disolución para favorecer la precipitación del complejo (precipitación por cambio de temperatura)(Szejtli J. et al., 1982).

Otro factor importante en el rendimiento del proceso es el pH de la disolución. Así si el medicamento tiene carácter de ácido débil, es conveniente utilizar un medio con un pH en el que se encuentre sin ionizar (ácido), con el fin de favorecer la formación del complejo (precipitación por neutralización).

Este método aunque presenta una gran sencillez, no puede utilizarse con principios activos sin una solubilidad definida, pues es necesario que precipiten. Tampoco puede unirse con fármacos susceptibles a degradarse en solución, siendo difícil su uso a nivel industrial.

- Eliminación del disolvente:

· Método de evaporación.

Se utiliza con sustancias insolubles en agua, pudiéndose solubilizar el principio activo en un solvente orgánico (dietiléter, etanol); seguidamente se incorpora la ciclodextrina (generalmente en agua) y se mantiene en agitación constante. La precipitación puede ser espontánea o por evaporación al vacío (Leuenberger H. et al.,1996; Torres-Labandeira J.J. et al., 1993).

Especial importancia tiene la elección del disolvente orgánico, ya que no debe competir con el fármaco por la cavidad de la ciclodextrina, ni producir la precipitación de uno de los dos componentes del complejo.

En el caso de utilizar ciclodextrinas solubles en medios orgánicos (derivados se síntesis), se utiliza un único solvente, la evaporación de éste se realiza en corriente de nitrógeno, dando lugar a la separación del complejo sólido.

· Método de liofilización.

Este método presenta un elevado rendimiento, entre un 95 y 99%, y una elevada solubilidad del producto obtenido, se adapta fácilmente para la producción industrial.

Su principal dificultad es la necesidad de solubilizar el principio activo en medio acuoso. Para ello, suele añadirse unas gotas de hidróxido amónico cuando el principio activo tiene carácter ácido. En ocasiones podría utilizarse un cierto porcentaje de solvente orgánico volátil, pero puede dañar la bomba de vacío del liofilizador (Torres-Labandeira J. J., et al., 1993).

Tiene especial importancia la velocidad de congelación, etapa previa al proceso de liofilización. Dependiendo si la congelación de la muestra se realiza de forma rápida (inmersión en nitrógeno líquido) o lenta, pueden producirse cambios en la cristalinidad del complejo (estados amorfos) modificándose sus características físico-químicas.

· *Método de cosolvente.*

Este método puede considerarse como una combinación de los dos anteriores, utilizando un cosolvente orgánico (etanol o hidróxido amónico) y la utilización principalmente del hidroxipropil derivado de la β -ciclodextrina.

En una primera etapa, se prepara la disolución del principio activo y la ciclodextrina en etanol, tras ser filtrada, se evapora a sequedad. El residuo formado se redissuelve en agua y la nueva solución una vez filtrada, se liofiliza.

· *Método de atomización.*

El proceso es semejante al de liofilización, sólo que el disolvente se elimina por atomización. El producto obtenido también es amorfo, con las mismas características que el obtenido por liofilización. Es una técnica rápida, de uso a nivel industrial y de laboratorio; su rendimiento depende del tipo de atomizador utilizado (Conte U. et al., 1993; Lin S.-Y. et al., 1989).

· En suspensión.

- Formación de complejos por aglomeración esférica:

· *Método de aglomeración esférica.*

En este proceso, las partículas finamente divididas se suspenden en un líquido que no las humecte (solvente orgánico) y posteriormente se agitan junto a un segundo solvente (agua), inmiscible en el primero y que actúa como agente cohesivo. Como resultado se obtienen partículas esféricas sólidas que se separan fácilmente de la fase líquida. En este método el complejo se puede incorporar en forma de pellets (Majid A. et al., 1990).

· En estado sólido.

· Método del calentamiento en contenedor sellado.

El método consiste en una mezcla física de principio activo y ciclodextrina, previamente pulverizada en ampollas selladas a temperatura y tiempo predeterminados. Transcurrido dicho tiempo, el exceso de fármaco no acomplexado, se elimina lavando con etil-éter (Abdel Rahman A. et al., 1993).

Los complejos obtenidos presentan estructura cristalina. Los factores más importantes del proceso son, el tiempo y temperatura de calentamiento y la naturaleza de la ciclodextrina (contenido en agua, cristalinidad,...)

Su gran ventaja, se pueden obtener grandes cantidades de complejo, sin utilizar ningún tipo de solvente.

· Método de pulverización coloidal.

Este método se basa en la preparación de una mezcla física de principio activo y ciclodextrina en cantidades esteriométricas calculadas a partir del diagrama de solubilidad. A la mezcla se le incorpora una determinada cantidad de agua y se la somete a la acción de un molino coloidal; la masa obtenida es convenientemente secada a 50°C durante el tiempo necesario (Conte U. et al., 1993).

· Método de malaxado.

Este método es usado frecuentemente con principios activos de baja solubilidad. En este caso la mezcla física se coloca en un mortero, y se le añade la misma cantidad en peso de una mezcla hidroalcohólica. Posteriormente se realiza el amasado de la suspensión hasta la completa evaporación del líquido (Hirayama F. et al., 1988; Ismail S. et al., 1992).

A pesar de recuperar prácticamente el 100 % del producto, el rendimiento del proceso de encapsulación es bajo, es un proceso sencillo y barato.

· Método de molienda.

En este caso la mezcla física de los componentes previamente tamizados, se pulveriza en un molino vibracional o de rodillos. Este método presenta la ventaja de su simplicidad y rapidez a nivel industrial, como de laboratorio, pudiéndose aplicar a fármacos que sufren degradación en disolución al no utilizar disolventes (Abdel Rahman et al., 1993)(Mura P. et al., 1992).

· Método de fusión.

La fusión de una mezcla física de principio activo y ciclodextrinas ha dado lugar en algunos casos, a la formación de complejos de inclusión. Si bien es una técnica sencilla y económica, no puede utilizarse en el caso de principios activos termolábiles ni volátiles, al ser sometidos a altas temperaturas durante el proceso de fusión.

*** Técnicas empleadas para la caracterización de complejos de inclusión con ciclodextrinas.**

Una vez obtenido el complejo de inclusión, su análisis y comprobación puede realizarse por medio de distintas técnicas analíticas.

Algunas son útiles para complejos en estado sólido, donde el principio activo se encuentra situado en la cavidad de la ciclodextrina o bien en las cavidades intermoleculares de una red cristalina o atrapado entre dos moléculas de ciclodextrinas. Otras se utilizan cuando las moléculas de complejo están en solución, es decir, rodeadas de moléculas de agua. En este caso, el principio activo se encuentra en el interior de la cavidad de la ciclodextrina.

A modo de resumen, a continuación se enumeran las distintas técnicas empleadas para el estudio de los complejos de inclusión con ciclodextrinas (Moyano Mendez J.R., 1995).

· Métodos de estudio de complejos en fase líquida.

- Métodos espectroscópicos.

- Espectrofotometría ultravioleta-visible.
- Dicroísmo circular.
- Fluorescencia.
- Resonancia magnética nuclear (RMN) de protones.

- Métodos térmicos (calorimetría de flujo).

- Métodos cromatográficos.

- Potenciometría.

· Métodos de estudio de complejos en fase sólida.

- Métodos térmicos:

- Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
- Análisis térmico diferencial (ATD).
- Termogravimetría (TG).

- Métodos espectroscópicos:

- Espectroscopía de infrarrojos.
 - Difracción de rayos X.
 - Resonancia magnética nuclear (RMN).
- Microscopía electrónica de barrido (SEM).

· ***Métodos térmicos. Calorimetría diferencial de barrido.***

Cuando se introduce una molécula en la cavidad de la ciclodextrina o en su red cristalina, su punto de fusión sufre un desplazamiento, en general a temperaturas más altas, o bien desaparece total o parcialmente del ámbito de temperaturas donde la red de ciclodextrina se descompone. El punto de fusión de las ciclodextrinas naturales se encuentra alrededor de 300°C. Sobre la base de estas variaciones es posible determinar la existencia de un verdadero compuesto de inclusión.

Esta técnica se basa en la medida de la cantidad de calor absorbida o liberada por una muestra sometida a un programa de temperatura; se representa en ordenadas el calor intercambiado frente a la temperatura (que se representa en la abscisas).

El estudio se basa en las diferencias entre las curvas obtenidas para el principio activo, la mezcla física principio activo-ciclodextrina (suma de las curvas de ambos por separado), y la del complejo de inclusión. Así, por ejemplo, un desplazamiento o enmascaramiento de un pico endotérmico típico del principio activo, confirmaría la existencia de un verdadero complejo de inclusión (Leuenberger H. et al., 1996).

III.3.

MÉTODOS: ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

III.3.1.

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE MEZCLAS PULVERULENTAS

III.3.1.1. DENSIDAD.

Con este ensayo se determina el volumen ocupado por una masa conocida de producto. Entendemos, en primer lugar, por densidad aparente sin apelmazar (d.a.s.a.) la correspondiente a una determinada sustancia (20 g en nuestro caso), calculada como el volumen que ésta ocupa en una probeta de vidrio en la cual se ha introducido suavemente por deslizamiento (Picker K. M. et al., 1996).

Densidad aparente con apelmazamiento (d.a.c.a.) es la relativa a la misma masa anteriormente utilizada, pero después de ser sometida a un número determinado de golpes la probeta sobre una superficie horizontal.

Estas medidas de densidad se llevaron a cabo, utilizando el voluménometro de asentamiento tipo Farma-test PT-TD y un número total de golpes de 1250.

En función de estas dos densidades vamos a calcular dos parámetros que nos darán una orientación significativa sobre las cualidades que presentan las formulaciones pulverulentas frente a la compresión. Estos parámetros son (Voight R., 1982):

· Índice de Carr o compresibilidad (%) = $(d.a.c.a. - d.a.s.a.) / d.a.c.a$

· Índice de Hausner = $d.a.c.a. / d.a.s.a$

III.3.1.2. VELOCIDAD DE DESLIZAMIENTO.

La importancia de conocer este parámetro radica en que será el determinante del rendimiento de la máquina de comprimir en el sentido de que cuanto mayor sea el flujo, menor será el tiempo de llenado de la matriz, y como consecuencia, se podrá fabricar un mayor número de comprimidos por unidad de tiempo (Torres A. I. et al., 1991).

En nuestro dispositivo vamos a medir el tiempo empleado en salir por el orificio inferior de un embudo de material plástico, una cantidad de mezcla previamente establecida, que en nuestro caso fue de 15 g.

En general, podemos decir que toda mezcla pulverulenta tiende a moverse ante la presencia de una fuerza externa al sistema. Sin embargo, la cohesión interparticular dificulta ese flujo y puede ser de tal magnitud que llegue a suponer un grave problema en el proceso tecnológico de la compresión (Córdoba Borrego M. et al., 1996).

En los casos en que este método no ha podido ser utilizado por deficiencias en flujo, se ha sustituido por el dispositivo de Pilpe; no obstante, en esos casos, los resultados también han sido negativos.

III.3.1.3. ÁNGULO DE REPOSO.

Conocer el ángulo de reposo es orientativo sobre las propiedades reológicas del polvo medicamentoso que será objeto de nuestro estudio. Incluso podemos prever posibles adherencias entre sus propias partículas o con las paredes de la tolva de la máquina de comprimir (Lachman & Lieberman, 1986).

El método empleado para medir el ángulo de reposo en nuestro trabajo ha sido el siguiente (Schildcrout S., 1984):

- Se acopla un embudo de material plástico a un soporte rígido vertical. Con ello tratamos de disimular en la medida de lo posible los procesos desarrollados a escala industrial.

- Colocamos un obturador plano de metacrilato en el orificio interior del embudo.

- Disponemos 15 g de muestra pulverulenta en el interior del embudo, colocado todo ello a 3 cm de altura sobre una superficie horizontal nivelada.

- Retiramos el obturador de metacrilato.

- Calculamos la tangente del ángulo que forma el cono de la muestra con la horizontal en función de la altura y el radio del mismo.

En general, se acepta el criterio de que ángulos de reposo (de mezclas pulverulentas) superiores a 50° son indicativos de mala fluidez, mientras que valores cercanos a 25° para dicho ángulo indican mezclas de libre deslizamiento (Muñoz Ruiz A. et al., 1993).

III.3.1.4. HUMEDAD.

La humedad tiene una influencia negativa sobre la mayoría de los principios activos utilizados en terapéutica (Walt R.C., 1974), por tanto, es de enorme importancia conocer el porcentaje en que dicha humedad entra a formar parte de los componentes de las diversas formulaciones que han sido objeto de nuestro estudio.

En nuestro trabajo analizaremos el contenido porcentual en agua tanto del principio activo y excipientes, como el de todas las diferentes formulaciones objeto de estudio.

Es igualmente importante conocer la higroscopicidad o tendencia a captar agua que poseen las diferentes mezclas pulverulentas. Son muchas las sustancias, y en especial las solubles en forma de sal, que presentan una marcada tendencia a adsorber y absorber la humedad atmosférica.

La absorción y el contenido de humedad en equilibrio dependen de varios factores, como son la temperatura, superficie específica, área expuesta, etc. En el caso de los materiales delicuescentes, observamos la circunstancia de una completa disolución por absorción de humedad y esta captación de agua influye sobre diversas propiedades tales como estabilidad química, velocidad de flujo, compresibilidad, etc.

La técnica empleada en nuestro trabajo para medir el porcentaje de humedad de las distintas formulaciones objeto de estudio, se basa en su cálculo por diferencia de pesadas; pesadas que se realizan a lo largo del tiempo del ensayo, cuando se somete a un gramo de muestra a una temperatura prefijada (105°C) en lámpara de infrarrojos (Mettler LP16), el ensayo dura hasta que la diferencias de pesadas calculada en balanza de precisión se hace nula.

La muestra se coloca sobre recipiente metálico y extendida, de forma que la superficie expuesta sea lo mayor posible. Se realizará la determinación por triplicado y calculando la humedad media de las tres determinaciones.

III.3.1.5. DISTRIBUCIÓN GRANULOMÉTRICA.

La distribución de un polvo medicamentoso en varias fracciones es compleja según el tamaño de sus partículas (Stockman J.D. et al., 1977) y generalmente, ningún parámetro es suficiente para poder caracterizarlo y predecir propiedades de gran interés a nivel farmacéutico tales como la densidad, aglomeración, fluidez, compresibilidad, segregación o desmezclado. etc. Pese a todo, es necesario desarrollar un método para poder determinar un dato tan fundamental como es la distribución granulométrica.

Se utilizará la tamización en cascada como método de medida. Posteriormente, algunos autores realizan una representación mediante gráficos de barras o histogramas en los cuales, el intervalo de tamaños está representado por el ancho de barra y su altura representa la frecuencia de ocurrencia en cada intervalo. La curva de distribución normal resultante suele ser asimétrica y por tanto el valor medio está muy afectado por los valores extremos. En estos casos, puede resultarnos más útil emplear el valor de la mediana como promedio.

Según mencionamos anteriormente, empleamos el método de tamización en cascada que supone una clasificación por tamaños, a la que sigue la determinación del peso de cada una de las fracciones.

La cascada de tamices utilizada para cada uno de los principios activos de nuestro estudio, es la siguiente:

Principios activos	
<u>Indometacina</u>	<u>Tetraciclina clorhidrato</u>
0,500 mm	0,840 mm
0,300 mm	0,590 mm
0,200 mm	0,500 mm
0,150 mm	0,417 mm
0,100 mm	0,300 mm
-----	0,200 mm

Tabla II: Cascada de tamices utilizadas.

El vibrador de tamices empleado es un modelo C.I.S.A. que imprime a la cascada de tamices dos movimientos simultáneos, uno horizontal y otro vertical.

El tiempo de exposición, en nuestro caso, es de 15 minutos.

El nivel de vibración, según la escala propia del aparato, es de 8.

III.3.2.

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE COMPRIMIDOS

III.3.2.1. ASPECTO.

En la apariencia general de un comprimido, su identificación visual con predominio de un aspecto elegante, es esencial en cuanto a la aceptación por parte del paciente, y como consecuencia de ello, de las propiedades biofarmacéuticas que deba tener. En este sentido debemos destacar la gran importancia que tiene la uniformidad en el aspecto externo tanto a nivel intralote como interlote.

El control de la apariencia externa de un comprimido implica el estudio de varios parámetros tales como forma, color, tamaño, textura superficial, brillo, existencia o no de fenómenos como agrietado, " capping...

Respecto al color, podemos decir que una distribución no uniforme de éste (moteado), no solamente llama la atención desde el punto de vista estético, sino que puede ser asociada por el paciente con una falta en la uniformidad de contenido o algún tipo de deterioro, si no una baja calidad del comprimido.

En nuestro estudio, los comprimidos de Tetraciclina ·CHI como principio activo, presenta un moteado ocre uniformemente repartido por toda la superficie de los comprimidos, no atribuible a ningún tipo de deterioro, o fallo tecnológico, simplemente es debido al color pardo de la Tetraciclina clorhidrato, frente al color blanco de los excipientes.

A lo largo del estudio de estabilidad se observa un oscurecimiento de dicho moteado, cuya intensidad depende de las distintas condiciones extremas utilizadas y del tiempo de exposición. También se observa un cambio en el color de fondo de los comprimidos, por coloración de los excipientes empleados. Estos cambios se detallan perfectamente para cada formulación en la parte práctica de la memoria.

En el caso de los comprimidos de Indometacina, no existe dicho contraste de color, debido al color blanco del principio activo, observándose un color homogéneo en la superficie de los comprimidos.

La presencia de olor desagradable puede originar el rechazo por parte del individuo, pudiendo ser indicativo de una alteración química de alguno de sus componentes, con los consiguientes efectos que sobre la terapéutica pueden aparecer. Es indudable la influencia que pueden tener sobre los sentidos propiedades como el aroma y sabor.

En cuanto a las dimensiones de los comprimidos, es de importancia que éstas se encuentren en un intervalo que haga tecnológicamente factible su procesado, tanto para su producción, como para su acondicionamiento posterior y fácil administración. En este punto concreto, nuestros comprimidos tendrán un diámetro constante de 10 mm para los

comprimidos de Indometacina y de 12 mm, para los comprimidos de Tetraciclina clorhidrato, teniendo como variable la altura (y por tanto, su volumen).

Las dimensiones de los comprimidos, diámetro y grosor, de los distintos lotes fueron calculadas automáticamente, ya que el durómetro-tipo Farma-test PTB 311, utilizado para calcular la resistencia a la fractura, presenta un sistema de medida de las dimensiones de los comprimidos, integrado en el propio aparato.

III.3.2.2. UNIFORMIDAD DE MASA

La masa del comprimido vendrá determinada en función de la capacidad de la matriz, así como de la colocación del punzón inferior de la máquina de comprimir. El objetivo de la operación de calibración de la máquina de comprimir es ajustar el peso teórico ideal de los comprimidos fabricados (Martinez Valls L. et al., 1979).

La industria farmacéutica realiza como práctica habitual el control de masa de comprimidos a pie de máquina durante el desarrollo del proceso de producción mediante la toma de un determinado número de muestras a intervalos regulares de tiempo, pesándolas y representando los valores obtenidos de masa o peso frente al tiempo, representaciones que se conocen con el nombre de cartas de control, las cuales fijan los límites superior e inferior de aceptación marcando el intervalo de valores permitidos al parámetro controlado.

Este ensayo se realiza en comprimidos con una dosificación en principio activo mayor de 50 mg por comprimido y en aquellos en los que el principio activo representa al menos el 50% en peso de la forma farmacéutica. Para este tipo de comprimidos, el ensayo de uniformidad de masa nos da una idea muy aproximada de su potencia terapéutica.

Destacamos tres factores que influyen directamente en la falta de uniformidad de masa.

- 1.- Distribución no uniforme del principio activo en la mezcla pulverulenta o en el granulado.
- 2.- Procesos de desmezclado o segregación ocurridos en algunos de los pasos de fabricación.
- 3.- Desajustes en la máquina de comprimir a nivel de dosificación.

Estos factores implican una variación en la uniformidad del contenido de principio activo en el comprimido con las posibles alteraciones sobre el efecto terapéutico deseado.

El método que hemos empleado para determinar la uniformidad de masa de los diferentes lotes de comprimidos es el dado por la farmacopea europea, 2ª edición la cual nos indica que debemos pesar individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y posteriormente determinar la masa media. La masa individual de 2 comprimidos como máximo puede separarse de la masa media en un porcentaje mayor que el indicado en la tabla 3, pero ningún comprimido puede separarse más del doble de ese porcentaje.

Nuestro caso se corresponde con comprimidos no recubiertos de masa igual a o mayor a 250 mg, y por lo tanto, la desviación máxima permitida por encima y por debajo de la media es del 5%.

La instrumentación analítica empleada es una balanza de precisión (Mettler, modelo A J100 L).

Forma farmacéutica	Masa Media	Límites separación de la masa (%)
Comprimidos	$< \text{ó} = 80 \text{ mg}$	10
Recubiertos y no	$> 80 \text{ y } < 250 \text{ mg}$	7,5
Recubiertos	$> \text{ó} = 250 \text{ mg}$	5

Tabla III: Límites de error en la uniformidad de masa respecto a la masa media de las formas sólidas de dosificación.

III.3.2.3. RESISTENCIA A LA FRACTURA.

Este ensayo se engloba junto con los de resistencia a la abrasión o friabilidad, y resistencia a la deformación local o dureza dentro del apartado referente a las propiedades mecánicas de los comprimidos (Romano M. S. et al., 1987).

La resistencia a la fractura, tal y como su nombre indica, cumple con el objetivo de comprobar si el lote de comprimidos estudiado podrá resistir las diversas manipulaciones que ejercerán sobre él los siguientes pasos de procesado y acondicionamiento sin que se produzca la fractura de aquellos.

El ensayo podemos definirlo como la fuerza mínima que es necesaria ejercer sobre el eje mayor del comprimido para fracturarlo.

Pese a la gran diferencia existente entre los términos dureza y resistencia a la fractura, hay muchos casos en que la literatura referente al tema los utiliza de manera indistinta cometiéndose un claro error de concepto.

Conforme a lo dicho anteriormente, podemos señalar el nombre dado a los aparatos destinados a realizar este ensayo, conocidos como durómetro de Monsanto, Strong-Cobb, Erweka, Pfizer y Pharma-test. Todos ellos tienen como fundamento determinar la mínima fuerza que provoca la fractura del comprimido. (Artalejo-Ortega B. et al., 1992)

Durante el proceso de fabricación, es común y necesario realizar determinaciones rutinarias para evitar posteriores problemas en el tiempo de disgregación y velocidad de disolución, los cuales, pueden verse incrementados de forma considerable cuando obtenemos valores muy elevados en el ensayo de resistencia a la fractura. (Kondel P., 1997)

Nuestro estudio se realiza empleando el durómetro Pharma-test PTB 311, en el que colocaremos el comprimido objeto de ensayo, entre dos elementos horizontales metálicos, uno móvil y otro fijo. Se ejerce una fuerza creciente de una manera constante; en el momento de la fractura, el aparato se para y refleja la fuerza necesaria para la fractura del comprimido. Dicha fuerza es expresada en Newtons (Nw).

El ensayo se llevará a cabo en lotes de 10 comprimidos por formulación, de manera que los valores obtenidos tras el ensayo se ajusten a un intervalo de resistencia a la fractura de 55 a 80 Nw, con el fin de que no exista una gran diferencia de resistencia a la fractura entre distintas formulaciones.

III.3.2.4. FRIABILIDAD.

Los comprimidos que presentan una tendencia a la pérdida de parte de su masa en forma de polvo o de partículas pequeñas como consecuencia del rozamiento y abrasión entre ellos y con los elementos que forman parte de la cadena de producción, carecen del aspecto y elegancia exigidos para su comercialización y además, pueden ocasionar una disminución en los niveles de aceptación por parte del paciente. También originan suciedad y contaminación de las áreas del procesado y manufactura, como son las dedicadas a procesos de recubrimiento, acondicionado y empaquetamiento. Producen, igualmente, variaciones en la uniformidad de masa y contenido en principio activo del comprimido.

Este ensayo de friabilidad, expresa la resistencia que opone la superficie de los comprimidos sin cubierta a la pérdida de masa por erosión. Estudios realizados demuestran que su valor es inversamente proporcional a la distribución granulométrica de la mezcla pulverulenta que ha sido comprimida (Córdoba Borrego M. et al. 1981).

La determinación de la friabilidad se lleva a cabo con aparatos que reciben el nombre de friabilómetros como los de Roche, Erweka, TAP, Pharma-test; la Farmacopea española los describe como un tambor con una pestaña interior curva, construido con un material sintético, transparente, de diámetro interior de 286 mm y con una altura de 39 mm aproximadamente. Sus superficies internas son pulimentadas y no producen electricidad estática. El tambor gira alrededor de un eje central horizontal a unas revoluciones y tiempo preestablecidos (25 r.p.m. / 4 minutos). Este movimiento expone a los comprimidos a rodamiento y caídas libres desde una altura de unos 130 mm dentro del tambor sufriendo de este modo la abrasión por choque entre sí y con las paredes del tambor.

Para comprimidos con masa inferior a 0,65 g, como ocurre en todas nuestras formulaciones, se tomara una muestra de 20 comprimidos por lote, se colocan en un tamiz del nº 1 000 y se elimina el polvo libre interpuesto con una corriente de aire o con una brocha suave; se pesan y se sitúan en el tambor. Se someten a 100 rotaciones, se sacan, limpian de nuevo, y vuelven a ser pesados.

Los límites aceptados de friabilidad en comprimidos varían según autores entre el 0,5% y el 1% según las distintas Farmacopeas. El valor máximo aceptado en nuestro trabajo es del 1 % como marca la Real Farmacopea Española.

Si en el proceso de compresión hemos empleado punzones cóncavos muy profundos, los comprimidos obtenidos pueden presentar rebabas muy propensas a desprenderse con facilidad durante su manipulación en el proceso productivo, originando los problemas consabidos a los que nos hemos referido en anteriores ocasiones.

La friabilidad de los comprimidos está en relación de la mezcla pulverulenta o del granulado que hemos preparado para comprimir. Podemos decir, de modo general, que si sus niveles de humedad son demasiados bajos, los comprimidos obtenidos presentarán excesiva friabilidad. El porcentaje de humedad aconsejable está entre 2% y 5% para conseguir valores de friabilidad aceptables.

III.3.2.5. TIEMPO DE DISGREGACIÓN.

El proceso de disgregación del comprimido, tiene una gran importancia a la hora de determinar la biodisponibilidad de un principio activo en el organismo vivo después de haber sido administrado por vía oral. Definimos la disgregación como la rotura del comprimido en pequeñas partículas semejantes a la mezcla previa a la compresión (Rubinstein M., 1976).

Los mecanismos que se han descrito para la disgregación de un comprimido son:

- Hinchamiento
- Desarrollo de una red capilar
- Energía liberada por hidratación
- Separación-disosación

Ciertos estudios de investigación han demostrado que no existe relación directa y constante entre el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución pero no cabe duda acerca de la influencia de la primera sobre la segunda. La disgregación la vamos a emplear para darnos una idea orientativa de la uniformidad en cuanto a concentraciones alcanzadas de principio activo en biofase, dentro de un mismo lote de fabricación o interlotes (Colombo P., 1980).

Tal y como hemos hecho referencia con anterioridad, el proceso de disgregación juega un papel fundamental en la biodisponibilidad de un principio activo formulado en comprimidos ya que de ello depende la velocidad y la mayor o menor liberación de principio activo al medio (Ferrari F., 1988). Así, debemos tener en cuenta que las alteraciones en el tiempo de disgregación darían como resultado variaciones en el efecto terapéutico entre distintos lotes.

Existe una relación entre la fuerza de compresión y el tiempo de disgregación, de ahí que sea necesario hallar el valor idóneo de la fuerza de compresión para que sin afectar a la resistencia a la fractura, tenga el menor tiempo posible de disgregación.

Por todo ello, es común el empleo de agentes disgregantes que faciliten esta etapa de control.

Las condiciones particulares de trabajo que hemos empleado, han sido las siguientes:

- Método y aparato descrito en la Farmacopea Europea, 2ª edición (Pharma-test, tipo PTZ 1).
- Medio de disgregación:

Indometacina..... Tampón fosfato pH 7,2

Tetraciclina clorhidrato..... HCl 0,1 N

· Temperatura del medio: 37,5 °C.

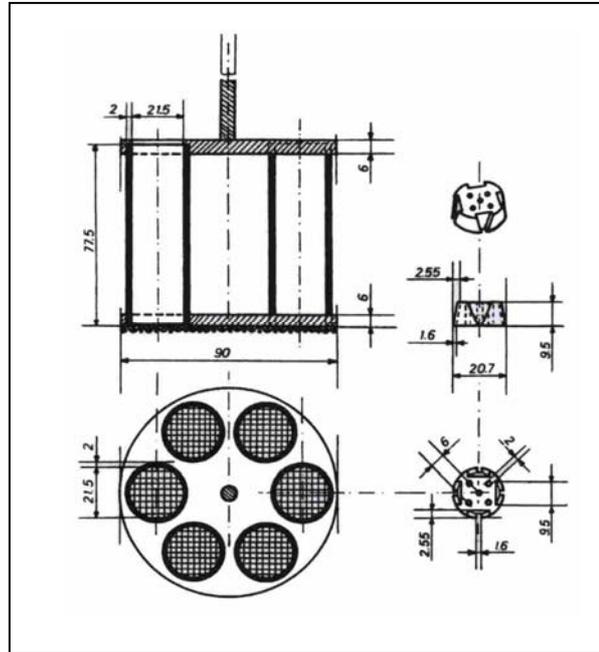


Fig. 12: Aparato de disgregación.

III.3.3.

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

III.3.3.1. TEORÍA DE LA DISOLUCIÓN.

Las normas de velocidad de disolución descritas por las distintas farmacopeas para un determinado número de principios activos presentados en diversas formas farmacéuticas orales, ha hecho necesario garantizar la liberación en el organismo mediante ensayos de disolución en función del tiempo, que vendrán a completar el estudio de disgregación.

El hecho de que un principio activo deba pasar disolverse en los fluidos gastrointestinales con anterioridad a su distribución en diferentes compartimentos del organismo, es decir, su secuencia farmacocinética, ha motivado la puesta a punto de numerosos métodos que con frecuencia han sido realizados de forma paralela.

La aparición de nuevas formas farmacéuticas, como las de acción retardada, ha exigido el desarrollo de métodos de control más estrictos. La composición de estas formas farmacéuticas, sobre una matriz inerte, puede ser opuesta a cualquier tipo de disgregación, de manera que la biodisponibilidad del principio activo que se podría prever sería errónea.

En el caso de un comprimido no recubierto, la disgregación es un proceso necesario pero no garantiza qué biodisponibilidad vamos a tener.

Necesitamos por tanto un método simple, reproducible y normalizado para que, en el caso de que uno de los parámetros no estuviera suficientemente definido, no hubiera variaciones en la cinética de liberación de productos idénticos.

Podemos añadir a las exigencias impuestas por las farmacopeas que el conocimiento de las condiciones de liberación a partir de todas las formas sólidas es la base del comportamiento biofarmacéutico.

Un primer acercamiento sobre los distintos procesos involucrados en la disolución de comprimidos como forma de dosificación, se describen en el siguiente esquema.

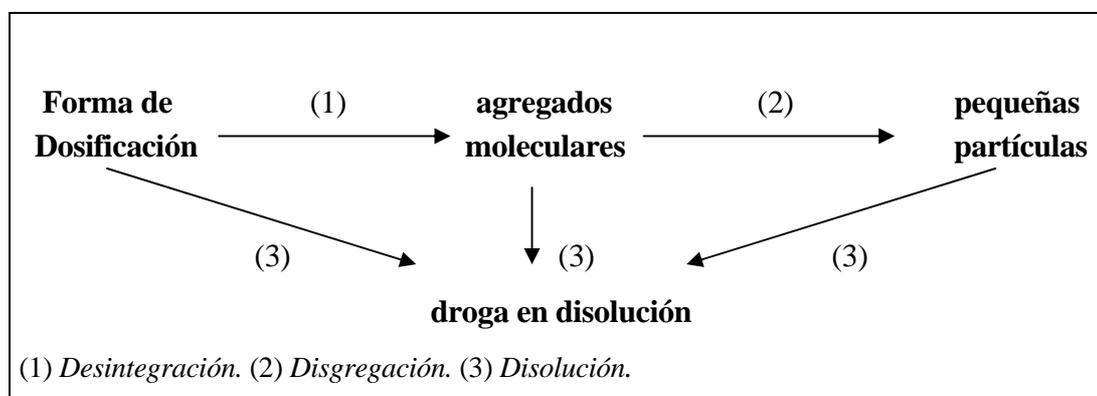


Fig. 13: Procesos de disolución de comprimidos.

La principal conclusión que podemos extraer de dicho esquema es que la disolución comienza al poner en contacto los comprimidos con el medio de disolución y que la velocidad de disolución depende en gran medida de la superficie específica de las partículas de nuestro principio activo (superficie en contacto con el medio), y por lo tanto de la disgregación de éstas desde el estado de agregados a partículas finas (Wagner J.G., 1969).

Son totalmente diferentes las leyes que rigen el comportamiento de una partícula sólida frente a una fase líquida y los mecanismos que participan en el caso de un grupo de elementos sólidos (comprimidos, cápsulas...).

Deben conocerse los factores físico-químicos que influyen en la disolución de los principios activos incluidos en las formas farmacéuticas sólidas, así como el de las condiciones mecánicas que rigen los intercambios entre solvente y soluto.

El producto al disolverse pasa al solvente y constituye una solución, a este fenómeno le llamamos transferencia de materia y está condicionado por una diferencia de concentración que es indispensable para obtener una solución es el denominado factor de potencialidad.

Es necesario resaltar que la disgregación de comprimidos produce transformaciones en la superficie de contacto, además de posibles alteraciones simultáneas de la estructura inter e intragranular de las partículas que lo constituyen.

· Condiciones de intercambio sólido-líquido.

Podemos distinguir dos tipos de sustancias; los sólidos porosos de estructura esponjosa, y los sólidos divididos que se obtienen con frecuencia por trituración.

En la práctica farmacéutica, habitualmente trabajamos con materias primas porosas sometidas a trituración para conseguir pequeños tamaños de partícula. Estas materias sufrirán transformaciones a lo largo de su proceso de preparación.

La obtención de comprimidos implica un proceso complicado en el que intervienen los siguientes factores:

- Textura de los gránulos elementales.
- Porosidad ligada a la distribución del tamaño de poro.
- Permeabilidad constituida por el apilamiento de partículas y modificada por diversas acciones de densificación (compactación, compresión) o producidas por algún material hidrófobo de la formulación como ciertos lubricantes del tipo del Estearato Magnésico y/o talco. (Robert O., et al., 1989)

Estas características condicionan la humectación de las partículas o agregados, y la posterior penetración en el sólido.

· Humectación de las partículas.

El contacto de una partícula con un líquido permite conocer su mayor o menor posibilidad de humectación, la cual va a depender en gran medida de la tensión superficial del líquido.

El ángulo de contacto que forman el sólido y el líquido, varía según la tracción relativa entre estos dos elementos y las propias moléculas del líquido. Para medir la humectabilidad de un polvo medicamentoso, empleamos habitualmente el test de Draves, que consiste en la medición del tiempo que un sólido tarda en hundirse en una solución de tensión superficial previamente determinada.

La teoría de Gibbs explica desde un punto de vista termodinámico, la adsorción que viene expresada por la ecuación siguiente:

$$C_x = \left(\frac{C}{RT} \right) \cdot A \quad (\text{Ec.5})$$

Siendo:

C_x : Exceso de concentración en la superficie respecto a la solución.

C: Concentración en la solución.

R: Constante de los gases perfectos.

T: Temperatura absoluta.

A: Variación de la tensión superficial ligada a la variación en la solución.

· Fase de penetración.

La ley de Washburn define la penetración de un líquido en los poros de un sólido. La presión necesaria para que este fenómeno se produzca (P), viene determinada por la siguiente expresión:

$$P = 2.T.\cos \frac{A}{r} \quad (\text{Ec.6})$$

Donde:

T: Tensión superficial.

A: Ángulo de contacto sólido-líquido.

r: Tamaño de poros.

Así la velocidad de penetración es inversamente proporcional a la tensión superficial y directamente al tamaño de los poros.

Disolución.

En el caso que nos ocupa, es decir, comprimidos no recubiertos, las primeras partículas que forman parte del medio de disolución son las externas. Según la ecuación de Ostwald-Freundlich, a medida que el tamaño de las partículas disminuye aumenta la solubilidad, según la siguiente ecuación:

$$\log\left(\frac{S}{S_0}\right) = 4.A.\frac{V}{2,303} \cdot RTd \quad (\text{Ec.7})$$

Siendo:

s: Solubilidad de los finos.

s₀: Solubilidad de los gruesos.

A: Tensión superficial de las partículas, energía de la superficie del sólido en contacto con la solución.

V: Volumen molar.

d: Diámetro para aumentar la solubilidad.

La parte porosa que se ve desplazada progresivamente hacia el interior, puede constituir un obstáculo en la velocidad de disolución a medida que los poros se van encontrando a mayor profundidad. Las paredes de los poros pueden ser la base de un mecanismo complementario que será la ósmosis del solvente seguida de diálisis del soluto, mejorándose el proceso.

Renovación de capas de líquido del sólido.

Existen varias teorías relacionadas con el tema.

a) Teoría del film:

Nos dice que al estado de equilibrio entre soluto y solvente le corresponde según la primera ley de Fick un flujo J cuyo valor viene expresado por la ecuación (Viscasillas A., 1996).

$$J = -D \cdot \left(\frac{dC}{dX} \right) \quad (\text{Ec.8})$$

Siendo:

D: Coeficiente de difusión constante.

(dC/dX): Gradiente de concentración de un espesor dX.

Si m es la cantidad disuelta en función del tiempo t para una superficie de intercambio S, Cs la concentración a saturación en el punto de contacto entre sólido y líquido, y C la concentración en un punto de la solución fuera de la película líquida que rodea la partícula sólida, la variación instantánea de m en función del tiempo viene expresada por la ecuación:

$$\boxed{\frac{dm}{dt} = K.S.(C_s - C)} \quad \text{(Ec.9)}$$

Siendo K la constante de velocidad de disolución.

Hablamos de condición "sink" en el caso de que la concentración de soluto en el solvente sea inferior a 0,1 Cs, cuando esto no se cumple, hablamos de condición "no sink".

El principal mecanismo de disolución es la difusión, siendo laminar el régimen de flujo sobre el sólido. En el transcurso de la disolución observamos cómo la superficie de intercambio se va modificando.

b) Teoría de la renovación de la superficie de intercambio:

Nos dice que la transferencia de soluto al solvente se puede expresar mediante la siguiente relación.

$$\boxed{\frac{dm}{dt} = S.\left(\frac{D}{r}\right) + D.(C_s - C)} \quad \text{(Ec.10)}$$

Siendo:

S: Superficie de intercambio

Cs-C: Variación de concentración

D: Coeficiente de difusión

r: Radio de las partículas

dm/dt: cantidad de soluto disuelto en función del tiempo

Las dos teorías asumen que el coeficiente de difusión D es constante, pero esto no siempre es así ya que D puede disminuir al aumentar la concentración de la disolución, sobre todo en presencia de agentes que puedan aumentar la viscosidad del medio, como es el caso de pectinas, derivados celulósicos. etc.

A la hora de medir la concordancia entre un mecanismo de disolución y su aplicación a través de la medida de la cinética de disolución, es necesario tener en cuenta que las mezclas pulverulentas y las formas farmacéuticas obtenidas a partir de ellas son sistemas particulares polidispersos.

Durante el proceso de disolución, se produce una disminución del tamaño de partícula que puede variar de un tipo de sustancia a otra. La superficie de intercambio entre el sólido y el medio de disolución varía según sea la partícula elemental que tratemos.

Cinética de intercambio entre el principio activo y el medio de disolución.

a) Intercambio por convección y difusión. Número de Peclet:

Podemos emplear el llamado número de Peclet para apreciar la importancia relativa de los fenómenos de difusión y convección que rigen la transferencia de materia entre un sólido y el medio de disolución cuya homogeneidad se supone constante, según la expresión:

$$\boxed{N_p = \frac{(d_a)^2 W}{D}} \quad (\text{Ec.11})$$

siendo:

N_p : Número de Peclet

d_a : diámetro del agitador en cm

D : coeficiente de difusión en cm^2/sg

W : velocidad angular en rps

Un aumento en el número de Peclet implicaría una mayor importancia del fenómeno de convección mientras que una disminución de N_p significa el predominio de la difusión.

b) Disolución en superficie:

El empleo de un número adimensional nos permite definir la agitación a la que se encuentra sometido un líquido en los distintos recipientes empleados para determinar la

velocidad de disolución según los dispositivos empleados. El número de Reynolds (Nr) relaciona las fuerzas de inercia con las de viscosidad según la siguiente expresión.

$$\boxed{Nr = \frac{d^2 \cdot w \cdot \rho}{\eta}} \quad (\text{Ec.12})$$

Siendo:

N: viscosidad dinámica

p: densidad

d: diámetro del agitador

w: velocidad angular

Para valores inferiores a 2000, podemos decir que nos encontramos en régimen laminar y para valores superiores, en régimen turbulento.

- Regímenes de disolución.

Durante el proceso de disolución de un principio activo incluso en un medio poroso, como por ejemplo un comprimido, observamos una competición entre la cinética física y la cinética química en la interfaz entre soluto y solvente (Shekerdjiski R. et al., 1992). Los casos que debemos tener en cuenta son:

- Cuando el producto es muy soluble, es el régimen difusional el que controla la velocidad de liberación del principio activo.
- Cuando el principio activo es poco soluble, el control es ejercido por el régimen químico, es decir, la solubilidad de éste en el medio de disolución para una temperatura determinada.

Los fenómenos que se producen durante la disolución de un principio activo en un medio poroso fueron propuestos por Le Goff en un esquema en el que se expone que en régimen laminar el solvente rodea a cada partícula formando una capa continua denominada capa límite.

El solvente penetra en los poros del comprimido en función de su tensión superficial y tamaño de los mismos, asegurándose la renovación del solvente, primero por disolución y después por convección, y así es como se completa el ciclo de disolución de un fármaco.

Cinética de disolución

El control de la liberación del principio activo contenido en comprimidos obtenidos por compresión directa, se realiza por medio de una sola cinética, pudiéndose prever su biodisponibilidad.

En el caso de comprimidos multicapa o con varios núcleos, nos encontramos con la superposición de varias cinéticas, como son las de orden 0 , orden 1, etc.

Generalmente, el resultado final sólo es accesible para los métodos de medida que proporcionan la concentración de soluto en el medio de disolución.

La velocidad con que el principio activo se dispone a la disolución está condicionada por su solubilidad, la naturaleza física de la parte no soluble del comprimido, como la humectabilidad y porosidad, y las fuerzas de unión entre partículas del principio activo y de los excipientes insolubles.

Cuando la composición del medio en términos de concentración de principio activo no varía o la variación sea tan pequeña que podamos considerarla bajo las condiciones "sink", el pH no cambia de forma significativa, y las condiciones hidrodinámicas también sean constantes, podremos afirmar que se trata de un fenómeno continuo.

Por último, la determinación de la cinética de disolución de un principio activo en un determinado medio de disolución, exige que el parámetro variable existente sea la concentración de principio activo liberado al medio.

III.3.3.2. FACTORES OPERACIONALES QUE INFLUYEN EN LA LIBERACIÓN Y DISOLUCIÓN DE PRINCIPIOS ACTIVOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS.

a) Fuerza de compresión y porosidad del comprimido.

Para estudiar este factor, nos apoyamos en los siguientes puntos.

- Considerar el diámetro de los poros y su distribución, pero no la porosidad global.
- El realizar unos estudios adecuados de preformulación, puede disminuir la influencia negativa de las fuerzas de compresión excesivamente elevadas.
- Existencia de una fuerza de compresión óptima para cada formulación.
- Elevación de la temperatura durante el proceso de compresión y análisis de las posibles transformaciones que pueden ocurrir sobre el principio activo.

b) Tipo de máquina de comprimir.

Los comprimidos obtenidos con máquinas rotatorias presentan un mejor reparto de la fuerza aplicada durante la compresión que los obtenidos con máquinas excéntricas, los cuales presentan mayor dureza correspondiente al punzón superior. Para conseguir un mejor reparto de las fuerzas en el seno del comprimido, recurrimos al empleo de lubricantes adecuados que actúan disminuyendo las fuerzas de fricción entre las partículas; así conseguimos una mayor homogeneidad en cuanto a dureza, porosidad y velocidad de disolución del principio activo (Córdoba Borrego M., 1987).

c) Método de fabricación.

Al realizar la compresión directa, el tiempo de disgregación y la velocidad de disolución sólo dependen de los excipientes empleados (Laperyre F., 1984).

Estos excipientes, deberán presentar propiedades aglutinantes en seco y favorecer el flujo. En algunos casos pueden aparecer problemas de aglomeración y fusión parcial entre las partículas, y la distribución porosimétrica suele encontrarse en rangos bastante pequeños. La disgregación se produce en forma microgranular o coloidal y la incorporación de derivados hidrófilos no hidrosolubles, como el almidón y las celulosas, atraen el agua al interior del comprimido facilitando la disolución del principio activo (Viscasillas J. et al., 1984).

III.3.3.3. FACTORES DE LA FORMULACIÓN QUE INFLUYEN EN LA LIBERACIÓN Y DISOLUCIÓN DE FÁRMACOS FORMULADOS EN COMPRIMIDOS.

La biodisponibilidad de los principios activos incluidos en comprimidos, depende en gran medida de los excipientes empleados en su elaboración. Esta dependencia será tanto mayor cuanto menor sea la dosis de principio activo por comprimido, así como en el caso de los principios activos de lenta absorción.

Sucesos corrientes que se manifiestan en las interacciones entre principio activo y excipiente son la formación de principios activos poco hidrosolubles o, en el caso contrario, de complejos insolubles que dificultan dicha disolución.

Los factores de formulación que presentan una mayor influencia en el proceso de disolución del principio activo son los siguientes:

a) Diluyentes.

Si nos encontramos en el caso de una baja dosificación de principio activo y una difícil absorbabilidad, el estudio de la naturaleza y características del diluyente deberá ser detallado y cuidadoso (Girol L., 1991).

Es frecuente que nos encontremos con problemas de adsorción como en el caso del caolín, bentonita, hidróxido de aluminio o carbonatos de calcio y magnesio. Por ello, se prefieren diluyentes hidrosolubles como la lactosa y ciertos productos procedentes de la hidrólisis de almidón, especialmente si el principio activo es hidrófobo.

Determinados factores físicos del proceso, pueden afectar a la velocidad de disolución de nuestros principios activos dependiendo del comportamiento del diluyente empleado. Así, un aumento en la fuerza de compresión puede incidir de forma diferente dependiendo de éste. Estudios realizados por Khan y Rhodes señalan que un aumento en la fuerza de compresión produce un aumento en la velocidad de disolución si empleamos fosfato dicálcico como diluyente; mientras que si utilizamos celulosa microcristalina la relación es inversa (Frislid K., 1982).

b) Aglutinantes.

Sería lógico pensar que los productos que aumentan la viscosidad y que son utilizados en solución en el caso de la granulación vía húmeda, reducirían la liberación y la disolución de los principios activos. Aunque ha sido demostrado que la viscosidad que producen estos

agentes reduce la velocidad de disolución, no se ha comprobado que exista relación directa entre la velocidad de disolución y la viscosidad.

c) Disgregantes.

Los agentes disgregantes tienen la misión de favorecer el paso del medio de disolución al interior del comprimido.

Delonca realizó una clasificación de los disgregantes en tres grupos (Rubinstein M., 1976).

1.- Los que actúan por hinchamiento en presencia de agua sin disolverse.

2.- Los que se disuelven más o menos rápido en agua hinchándose y originando un gel. El mecanismo de disgregación es similar al caso anterior pero la viscosidad desarrollada por el disgregante puede aumentar el tiempo de disgregación.

3.- Los almidones. Este grupo vamos a clasificarlo aparte porque sus características son especiales y su mecanismo de acción es distinto según el caso; pueden actuar por hinchamiento, formación de una red capilar que aumenta la porosidad y favorece la penetración del agua, etc.(Ferrero M.C. et al.,1996).

d) Lubrificantes y antiadherentes.

Por lo general se trata de excipientes de naturaleza hidrofóbica, motivo que origina la humectación y por tanto, la disolución del principio activo. Puede ocurrir lo contrario, que se produzca un recubrimiento en forma de película de las partículas del principio activo dificultando de esta manera su disolución. El punto de fusión de los excipientes antiadherentes derivados de ácidos grasos, como son los estearatos y palmitoestearatos, así como su viscosidad puede influir sobre la velocidad de disolución de los principios activos de la fórmula. Como norma general, podemos decir que aquellas sustancias que tengan un punto de fusión bajo producirán un mayor retardo en la velocidad de disolución (Mollgaard Andersen F. et al., 1984).

Igual que ocurría en el caso de los disgregantes, cada formulación completa tiene una concentración óptima de lubricantes y antiadherentes.

Otro factor que hay que tener en cuenta en los lubricantes derivados de ácidos grasos es su HLB, que puede modificar la velocidad de disolución del comprimido.

III.3.3.4. DESARROLLO DE UN ESTUDIO DE VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN DURANTE LA ETAPA DE PREFORMULACIÓN: CONDICIONES DE TRABAJO EMPLEADAS EN NUESTRO ESTUDIO.

Los estudios de velocidad de disolución pueden ser enfocados desde tres puntos de vista (Diebold S. M., 1998):

- Estudio de disolución de una sustancia pura, como es el principio activo, en uno o varios medios de disolución.
- Estudio de un mismo principio activo en diferentes formas farmacéuticas.
- Control de la cinética de disolución con la finalidad de verificar que la fabricación de un lote ha sido correcta dándonos una información que completa el estudio de disgregación o simplemente, como parámetro de medida de la biodisponibilidad que se consigue al desarrollar el estudio de una nueva formulación, como estudio final y definitivo, de un buen desarrollo galénico (Abede A. et al., 1991).

En nuestra memoria se desarrolla dicho estudio, con el fin de controlar la solubilidad de nuestros principios activos, manteniendo constante el medio de disolución, variando la composición de las formulaciones objeto de estudio. En base a los resultados obtenidos se indicarán las formulaciones más adecuadas para alcanzar el objetivo que nos marcamos.

- Equipos empleados.

Los aparatos que se emplean de un modo más generalizado en el test de disolución podemos clasificarlos en: (Lamparter E., 1992).

- Dispositivos con agitación externa, agitando el recipiente.
- Dispositivos con agitación interna, donde el agitador se encuentra sumergido en el medio de disolución.
- Aparatos con flujo continuo.
- Dispositivos mixtos.

El aparato que hemos empleado en nuestro trabajo se encuadra entre aquellos que disponen de agitación interna y se encuentra descrito en la Farmacopea Europea, 2ª edición.

Las variaciones con que podemos encontrarnos son:

a) La muestra se introduce en el dispositivo de agitación.

(aparato tipo I, USP 23/NF 18)

- Dispositivo con cesta oscilante de movimiento vertical.

- Dispositivo con cesta rotatoria de movimiento circular.

En ambos casos tenemos una serie de características definidas en cada Farmacopea que caracterizan al aparato. Luz de malla que constituye la cesta, número de movimientos por minuto, volumen del medio de disolución.

b) La muestra se introduce directamente en el medio de disolución, dispositivo de agitación con paletas (aparato tipo II, USP 23/NF 18).

- Medios de disolución empleados.

Los medios de disolución más utilizados que recogen las Farmacopeas, son los siguientes:

- **Solución ácida:** NaCl (2,0 g), HCl concentrado (7 ml), Agua destilada (800 ml), NaOH 1N csp pH 1,5, completar a 1 litro.
- **Solución alcalina:** PO₄H₂K (0,87 g), agua destilada csp 25 ml, NaOH 0,2 N (190 ml), agua destilada (700 ml), HCl 1N ajustar pH, completar a 1 litro.
- **Jugo gástrico artificial:** NaCl (2 g), pepsina (3,2 g), HCl concentrado (7 ml), Agua destilada csp 1 litro.
- **Jugo intestinal artificial:** PO₄H₂K (6,8 g), agua destilada csp 250 ml, NaOH 0,2 N (190 ml), agua destilada csp 400 ml, Pancreatina (10 g), NaOH 0,2 csp pH= 7,5; completar a 1 litro.

*** Condiciones de trabajo empleadas en nuestro estudio.**

· COMPRIMIDOS DE INDOMETACINA.

- **Equipo:** Aparato de test de disolución tipo I, USP 23/NF 18, 1995; con 6 vasos,(TURU GRAU), descrito en Farmacopeas.
- **Medio de disolución:** Tampón Fosfato pH 7,2 (750 ml).
- **Temperatura:** 37,5°C.
- **R.P.M. del sistema de cestillos giratorios:** 100.

· **COMPRESIDOS DE TETRACICLINA CLORHIDRATO.**

- **Equipo:** Aparato de test de disolución tipo II, USP XXIII; con 6 vasos,(TURU GRAU), descrito en farmacopeas.
- **Medio de disolución:** HCl 0,1 N (900 ml).
- **Temperatura:** 37,5°C.
- **R.P.M. del sistema de paletas giratorias:** 75.

Los intervalos de toma de muestra son variables en ambos casos en función del t_{40} , $t_{63,2}$ y t_{80} esperados según la formulación.

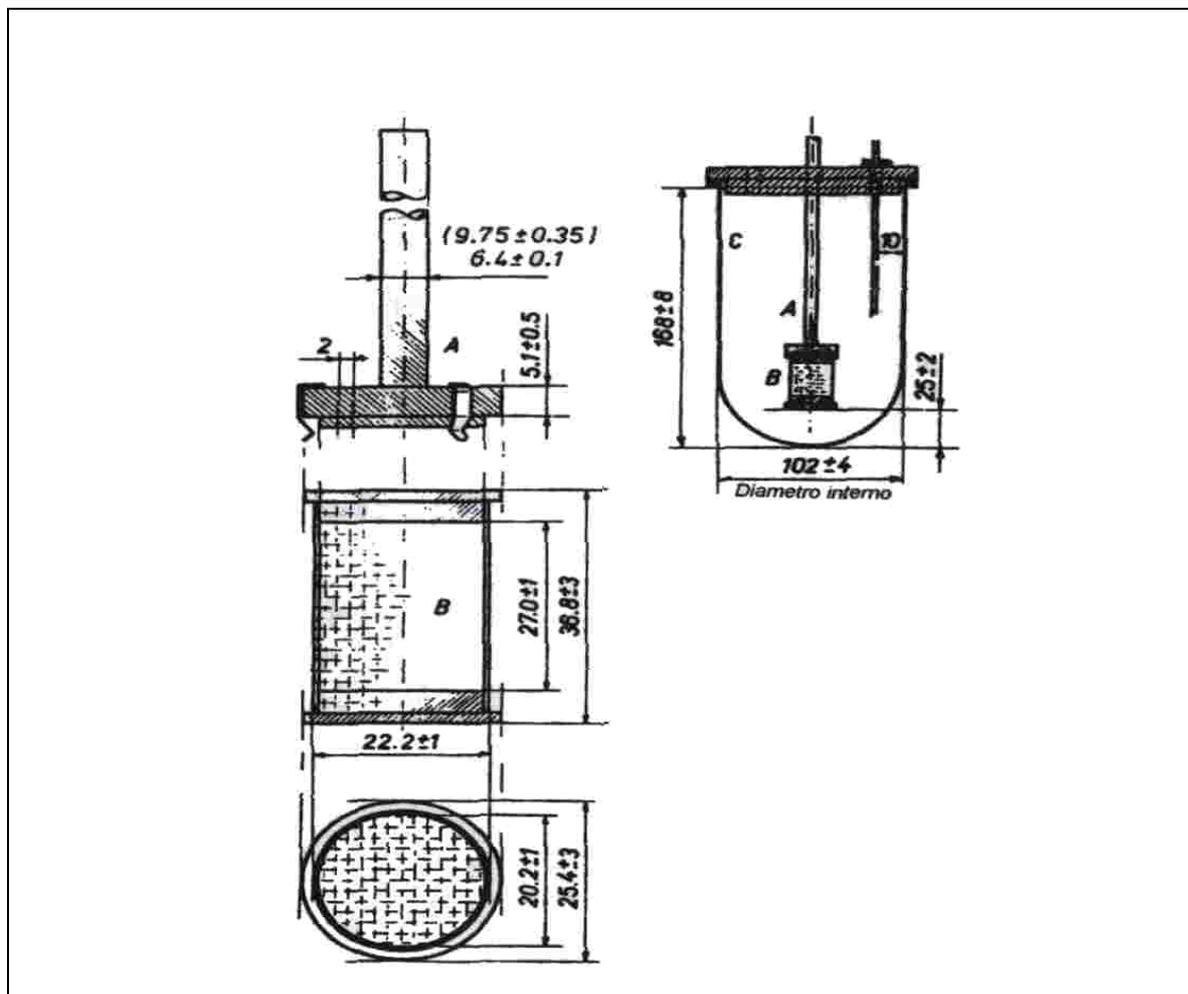


Fig. 14: Aparato de velocidad de disolución tipo I.

III.3.3.5. INTERPRETACIÓN DE LOS DATOS EXPERIMENTALES: MODELOS CINÉTICOS Y PARÁMETROS MATEMÁTICOS UTILIZADOS.

Cualquiera que sea la forma como se desarrolle la disolución de un fármaco, podrá expresarse mediante una ecuación en la que se pondrá de manifiesto la concentración de fármaco en función del tiempo. Lo que no está tan claro es la clase de función a la que corresponde. En todos los casos se podrá establecer una ecuación que represente el modelo cinético a partir de medidas obtenidas experimentalmente.

En el primer modelo empleado por Higuchi en 1963, el estudio de curvas de disolución sigue la siguiente ecuación.

$$Q = K.t^{1/2} \quad (\text{Ec.13})$$

Siendo el termino K el utilizado para representar la constante de velocidad de disolución propia y característica de cada proceso bajo las mismas condiciones experimentales. Cada cinética está caracterizada por su constante K.

La determinación de la cinética de un proceso deberá realizarse experimentalmente utilizando un modelo gráfico y otro analítico que nos permite el cálculo de una serie de parámetros y así seleccionar el tipo de cinética más adecuada para nuestros comprimidos (Polli J.E. et al., 1997). Los modelos cinéticos estudiados en nuestro trabajo son los siguientes.

a) Cinética de orden cero.

Es el modelo cinético que podemos observar en los casos en que una pequeña cantidad de producto sólido se disuelve en un gran volumen de disolvente. La situación en la que la cantidad que se disuelve es despreciable se presenta cuando la cantidad disuelta no excede en un 10% del coeficiente de solubilidad del producto.

También se ajusta adecuadamente a datos de disolución de formas farmacéuticas que mantienen constante su superficie durante todo el proceso (Pabón C. et al., 1996).

Partiendo de una cantidad de soluto determinado, la disolución del mismo estará en función del tiempo e irá aumentando según una constante de velocidad de disolución llamada K. La variación de la concentración con respecto al tiempo vendrá definida para una cinética de orden cero, por la ecuación.

$$\frac{dC}{dt} = K \quad (\text{Ec.14})$$

Donde observamos que la velocidad de disolución es independiente de la concentración de soluto en el medio. Si integramos entre los tiempos 0 y t, la expresión resultante será la siguiente.

$$C = K.t \quad (\text{Ec.15})$$

La representación gráficamente de los valores de concentración frente al tiempo, da como resultado una recta cuya pendiente se corresponde con la velocidad de disolución.

b) Cinética de orden uno.

Es el tipo de cinética más frecuente entre los métodos "no sink", donde la superficie de intercambio disminuye de forma exponencial con el tiempo y es a su vez directamente proporcional a la cantidad de fármaco disuelto (Brossard & Wouessiedjewe, 1990).

La representación gráfica de los valores de cantidad de principio activo cedida con respecto al tiempo no da lugar a una recta como ocurría en el caso anterior, sino una curva de tipo signoideo.

En la cinética de orden uno, la velocidad de disolución depende de la concentración presente en el sistema y de que el proceso sea o no reversible (Macheras P. et al., 1995); la siguiente ecuación matemática define un proceso no reversible de orden uno.

$$\frac{dC}{dt} = K.C \quad (\text{Ec.16})$$

Siendo C la cantidad de principio activo disuelto en el medio a un tiempo t, y K como la constante de velocidad de disolución de orden 1. Podemos definir, además, el valor m como la cantidad de fármaco no disuelto a un tiempo t, cuyo valor disminuirá con el tiempo de una manera exponencial según la expresión.

$$m = m_0 \cdot e^{-Kt} \quad (\text{Ec.17})$$

Con esta expresión podemos llevar a cabo una linearización correspondida con el modelo cinético de Wagner y Gibaldi (1971). Si definimos m_0 como la cantidad inicial de medicamento añadido al medio y asumimos que m es igual a la cantidad de principio activo que se disuelve en el medio en el infinito, podemos sustituir en la ecuación anterior y expresar los valores de manera porcentual, según la siguiente expresión.

$$\boxed{\text{Lnm} = -\text{Kt} \cdot \text{Ln}(100 - C)} \quad (\text{Ec.18})$$

Gráficamente representamos los valores de Ln (100-C) frente al tiempo, donde la pendiente de la recta obtenida se corresponde con el valor negativo de la constante de velocidad de disolución.

Esta cinética permite caracterizar la disolución de formas farmacéuticas que ceden el principio activo a través de una estructura porosa (matrices erosionables).

c) Cinética de Hixson-Crowel o de la raíz cúbica.

Este modelo matemático empezó a utilizarse para explicar la disolución de un fármaco a partir de sistemas multiparticulares (Labres M. et al., 1978), pudiendo ser también aplicado a matrices erosionables.

Este modelo admite que la variación que sufre la superficie del sólido durante la disolución es función directa de la que experimenta la raíz cúbica del cuadrado del volumen del mismo. Esta relación se basa en razones geométricas, debidas a la forma habitual que presentan los cristales de la mayoría de las drogas, tendentes a la forma esférica (Cid E. et al. 1981). Se cumple que:

$$\boxed{S = K \cdot V^{2/3}} \quad (\text{Ec.19})$$

La ecuación representativa de esta cinética, será:

$$\boxed{\frac{dC}{dt} = -K_d \cdot V^{2/3}} \quad (\text{Ec.20})$$

luego, al integrar en términos de medicamento disuelto:

$$\boxed{(Q - Q_0)^{2/3} = -K_d \cdot T + Q_0^{2/3}} \quad (\text{Ec.21})$$

Esta cinética se aplica a formas farmacéuticas que regeneran en medio líquido las partículas cristalinas originales a partir de las cuales se obtiene: (Del Río Alvarez L.A., 1990).

- Polvos cristalinos.
- Cápsulas de gelatina dura preparadas a partir de mezcla simple de los componentes de la formulación.
- Comprimidos elaborados por compresión directa.
- Matrices erosionables.

d) Cinética de Weibull.

En 1951, Weibull y su grupo de colaboradores, representados por las siglas RRSBW, (Resin, Ramler, Sperling, Benett y Weibull) describió la función más general que puede ser aplicada a la mayor parte de las curvas de disolución que se pueden obtener experimentalmente, y que proporciona una idea muy concreta de la cinética del proceso (Labastre M.,1992). Posteriormente, Langenbücher en 1972 introdujo este modelo cinético en el estudio de curvas de disolución. Su expresión matemática es la siguiente.

$$\frac{W_d}{W_0} = 1 - \exp\left[-\frac{(t - t_0)^\beta}{A}\right] \quad (\text{Ec.22})$$

Donde, W_d es la cantidad de principio activo acumulado disuelto, W_0 es la cantidad total de fármaco que puede llegar a disolverse, y donde β y A son constantes. Estos parámetros dependen de las propiedades físicas de las unidades de dosificación y de la naturaleza del medio de disolución (Zeev Elkoski, 1997).

A , es el parámetro de escala de tiempo, y define el tiempo en el que se realiza el proceso de disolución. A es reemplazada en la fórmula por el tiempo de disolución T_d , ya que éste aporta mayor información del proceso, siendo su relación matemática:

$$A = (T_d)^\beta \quad \text{Ec.23}$$

T_d representa, como demostraremos más tarde, el tiempo requerido para que el 63,2 % del principio activo se disuelva ($t_{63,2\%}$) a partir de t_0 .

La ecuación quedaría.:

$$\frac{W_d}{W_0} = 1 - \exp\left[-\frac{(t - t_0)^\beta}{T_d^\beta}\right] \quad \text{Ec.24}$$

Si entendemos como "m", la fracción de principio activo cedido respecto al total.

$$\boxed{m = \frac{W_d}{W_0}} \quad \text{(Ec.25)}$$

Y, tomando logaritmos:

$$\boxed{\log[-\ln(1-m)] = \beta \cdot \log(t - t_0) - \beta \cdot T_d} \quad \text{(Ec.26)}$$

La linearización de la ecuación, representa gráficamente el $-\ln(1-m)$ frente a $(t-t_0)$ en escala logarítmica, como expresión del tiempo de disolución (T_d). Si hacemos corresponder el valor de $-\ln(1-m)$ con el ordinal 1 en dicha escala,

$$\boxed{-\ln(1-m) = 1} \quad \text{(Ec.27)}$$

entonces

$$\boxed{(1-m) = e^{-1}} \quad \text{(Ec.28)}$$

y

$$\boxed{m = 0,632} \quad \text{(Ec.29)}$$

Con lo que el T_d , realmente representa el tiempo requerido para que el 63,2 % de la droga se disuelva (asumiendo que la cantidad de droga que puede ser disuelta en el medio de disolución no exceda el límite de solubilidad).

β . Es el parámetro del modelo de Weibull y define el tipo de cinética con la que cursa el proceso de disolución. Dependiendo del valor de β , obtendremos distintos tipos de curvas, que se asemejaran a un tipo concreto de cinética.

Así si:

$\beta = 1$, la curva puede ser exponencial, próxima a una cinética de orden uno.

$\beta < 1$, la curva presenta una fuerte pendiente en su parte inicial, cuanto más se aproxime el valor de β a cero, más se asemejará a una cinética de orden cero.

$\beta > 1$, la cinética es de orden superior, la curva toma una forma sigmoidea.

De acuerdo con Gibassier y colaboradores (1982).

$\beta > 1$ caracterizan a cinéticas que transcurren lentamente.

$\beta < 1$ caracterizan a cinéticas que transcurren rápidamente.

En los primeros estadios de un proceso de disolución, la existencia de un tiempo de latencia t_0 , puede ser debido a la propia disgregación del comprimido.

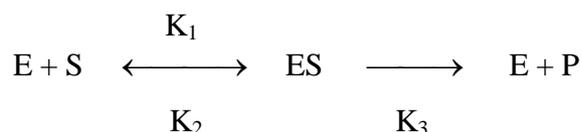
Al realizar el análisis de regresión lineal de un proceso de disolución aplicando la cinética de Weibull, si $0 < t_0 < 2$, se obtiene un valor para el coeficiente de correlación elevado. Que se obtenga un valor elevado para el coeficiente de correlación, indica que comparado con la disolución, la disgregación se realiza rápidamente (Macheras P., 1995).

La cinética de Weibull tiene el inconveniente de que en procesos con largos tiempos de disolución y en formas de liberación controlada presenta ciertas desviaciones de linealidad que se manifiestan en las curvas de velocidad de disolución a concentraciones cercanas al 20% y 8% de fármaco disuelto, es decir, al principio y final de la curva (Langebücher F., 1976).

La gran cantidad de factores que influyen en el proceso de disolución, provocan que ningún modelo cinético se ajuste totalmente al proceso; con el fin de obtener mayor información y exactitud a cerca de la disolución de los fármacos formulados, nos apoyaremos una serie de parámetros independientes del proceso. Estos son principalmente la eficacia de disolución y los momentos estadísticos.

e) Cinética de Michaelis-Menten.

En 1913, Leonor Michaelis y Maud Menten, propusieron un modelo cinético que explicaba la velocidad de catálisis de algunas enzimas en función de la concentración de sustrato. Este modelo era el más sencillo de los que pueden explicar las propiedades cinéticas de muchas enzimas.



La expresión matemática que define esta reacción se denomina ecuación de Michaelis-Menten; esta ecuación justifica los datos cinéticos que se representan en la fig. X. Donde V se define como el número de moles de producto que se forman por segundo y

K_M (constante de) es la concentración de sustrato $[S]$, a la cual la velocidad de reacción se hace la mitad de su valor máximo.

$$V = V_{\text{máx}} \cdot \frac{[S]}{[S] + K_M} \quad (\text{Ec.30})$$

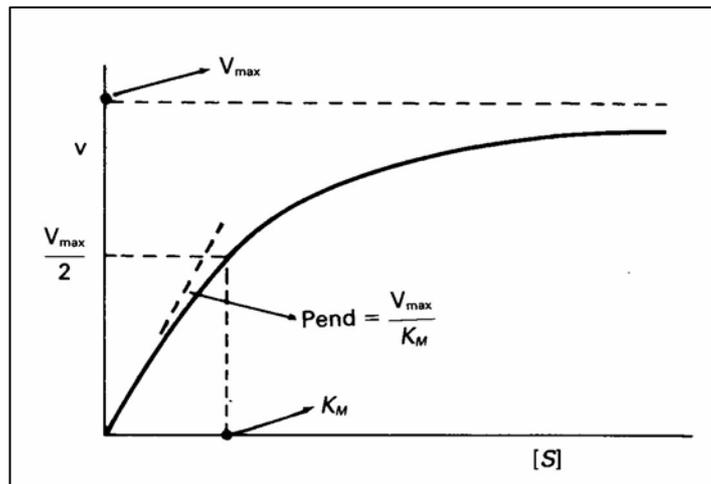


Fig. 16: Cinética de Michaelis-Menten

El programa mmfit, nos permite ajustar la ecuación de Michaelis-Menten a un proceso cinético de saturación, en nuestro caso, el proceso cinético de disolución de la asociación [Tetraciclina ·HCl – HPβ-ciclodextrina]. Se obtienen así mejores resultados que con el uso de cinéticas más convencionales anteriormente descritas. De ahí que nos hayamos decantado por dicha cinética de saturación para el estudio comparativo del proceso de disolución de los comprimidos de Tetraciclina ·HCl – HPβ-ciclodextrina formulados (formulas I, II, III y IV) para el desarrollo del estudio de estabilidad objeto de nuestro trabajo.

f) Parámetros amodelísticos.

* Eficacia de disolución.

Es un parámetro introducido por Khan y Rhodes en 1975 para la evaluación de la disolución in vitro, que se define como el área bajo la curva de disolución a un tiempo t , expresado como un porcentaje del rectángulo descrito para la disolución 100% en el mismo tiempo (Bernabes M.T., 1979).

El valor de la eficacia de disolución se calcula según la expresión.

$$E.D.(\%) = \left(\frac{\int_0^t y \cdot dt}{y_{100}^t} \right) \times 100 \quad (\text{Ec.31})$$

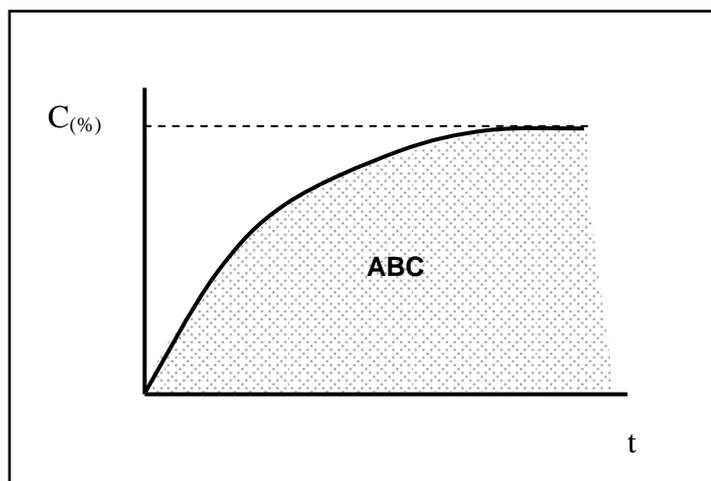


Fig. 17: Eficacia de disolución.

* Momentos estadísticos.

La teoría de momentos estadísticos puede ser aplicada a prácticamente todos los tipos de datos de disolución. Este método es especialmente utilizado cuando se realiza una correlación “*in vitro - in vivo*” de los resultados obtenidos tras el estudio de disolución de un fármaco.

En nuestra memoria nos ayudará a establecer las posibles diferencias en los perfiles de disolución de las distintas formulaciones en nuestro estudio comparativo, apoyándonos en los valores de tiempo medio disolución (MDT) obtenidos.

El número de moléculas disueltas o no, y su movimiento en el seno de un líquido, es regido por una función de probabilidad. En un estudio de disolución, la cantidad de fármaco disuelto a lo largo de un tiempo, puede considerarse como una función de distribución normal de frecuencias, con un valor medio y una varianza determinada (Vila Jato J.L. et al., 1989).

Los momentos son, por lo tanto, variables aleatorias y representan un conjunto de parámetros de una curva que permite la correlación más general y directa entre funciones de tiempo.

En un proceso de disolución pueden considerarse tres momentos estadísticos.

- **Momento de orden cero (AUC)**, es el área bajo la curva de velocidad de disolución.
- **Momento de orden uno (MDT)**.
- **Momento de orden dos (VDT)**, que es la varianza del MDT.

Tiempo medio de disolución. (MDT)

Se define como el tiempo medio de residencia del principio activo en estado sólido en el seno de una disolución.

Se puede calcular a partir de las curvas acumuladas de disolución; su expresión matemática es la siguiente (Shan-Yang L. et al., 1990)(Brockmeier D. et al., 1982):

$$\boxed{\text{MDT} = \frac{\text{ABC}}{W_0}} \quad (\text{Ec.32})$$

Donde, ABC es el área entre curvas y W_0 es la cantidad máxima de principio activo susceptible de disolverse. ABC puede ser estimada algebraicamente, si la función que describe el proceso es conocida o aritméticamente; en este último caso para el cálculo del MDT, es necesario conocer el tiempo en el cual el proceso de disolución se completa.

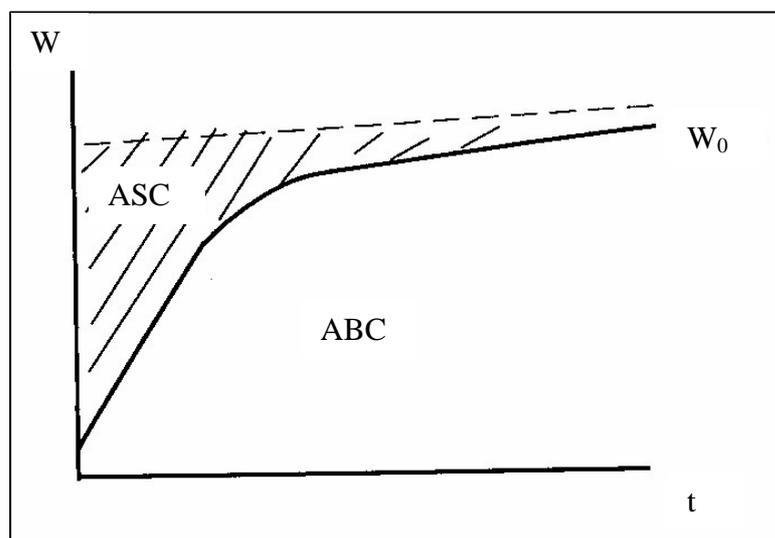


Fig. 18.- Momento de orden uno (MDT).

El MDT puede también estimarse de forma aproximada como parámetro modelo dependiente, en aquellos procesos de disolución que cursan según una cinética de orden uno, como la inversa de la constante de velocidad de disolución K_d .

f) Tiempos de disolución puntuales. (t_x)

Determinan de una manera aproximada el tiempo necesario para que se disuelva un porcentaje del principio activo. Así, el t_{50} representa el tiempo que tarda en disolverse el 50 % del fármaco dosificado (Udeala & Aly, 1987).

La comparación de un único valor t_x entre un grupo de formulaciones de un mismo principio activo no es válida para explicar el proceso. Es posible que dos o más formulaciones presenten un mismo valor o parecido de t_x , y presenten cinéticas de disolución muy diferentes. Este problema se puede solucionar comparando varios parámetros puntuales. En nuestro trabajo calculamos el t_{40} , t_{80} y el $t_{63,2}$, este último a partir de la cinética de Weibull, por lo tanto, como parámetro modelo dependiente.

III.4.

COMPRESIÓN DIRECTA

III.4.1.

EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA: PROBLEMAS HABITUALES

*** Propiedades físicas, comportamiento en la compresión directa.**

La caracterización de los diluyentes, implica el estudio de las propiedades que influyen en su comportamiento y sus posibles variaciones dependiendo de los demás componentes de la formulación y la naturaleza del principio activo. Principalmente nos preocupará su comportamiento durante el proceso de compresión, las posibles modificaciones que puedan sufrir durante su almacenamiento, las denominadas propiedades estáticas, como son el tamaño, la forma, su densidad, higroscopicidad y las propiedades dinámicas, como la capacidad de flujo y su compresibilidad. (Shangraw R.F., 1991)

Se han realizado estudios comparativos entre diferentes diluyentes de compresión directa (celulosa microcristalina, fosfato dicálcico, maltosa-dextrosa cristalizada, etc.) donde se señalan las diferencias entre sus propiedades físicas y su comportamiento en la compresión directa. (Plaizier Vercammem J.A., 1993)

Así, la permeabilidad que presenta el fosfato dicálcico es debida a su facilidad de fragmentación después de la compresión. En el caso de la celulosa microcristalina, se produce un aumento de su porosidad y del tamaño de los poros debido a la ruptura de puentes de hidrógeno que se forman tras la compresión. El estudio indica que el aumento de la fuerza de compresión por encima de 10 N / cm², afecta de modo significativo al proceso de disgregación.

Las limitaciones de cada excipiente vienen dadas por sus propiedades y comportamiento, aspectos que se recogen en las distintas farmacopeas, códigos, formularios, etc.

a) Tamaño de partícula y distribución granulométrica.

El tamaño de partícula influye en la fluidez y compresibilidad de los materiales. El hecho de que los distintos excipientes (lactosa, celulosa microcristalina, fosfato dicálcico) puedan obtenerse con distinto tamaño de partícula condiciona sus propiedades y forma de actuar.

Polvos con tamaño de partícula superior a 100 micrómetros fluyen libremente mientras que para tamaños menores a 50 micrómetros, el flujo se vuelve defectuoso al aumentar las fuerzas interparticulares.

Una distribución granulométrica heterogénea es motivo de malas características de fluidez, aunque la existencia de un pequeño porcentaje de finos en su composición favorece la velocidad de deslizamiento del excipiente.

Se ha estudiado la influencia del tamaño de partícula sobre la compresibilidad, y por tanto, sobre la dureza adquirida por los comprimidos. Se sabe que sustancias que sufren una elevada fragmentación al ser sometidas a compresión (fosfato dicálcico, sacarosa), su tamaño de partícula no influye decisivamente en la dureza de los comprimidos. El mismo efecto se obtiene en estudios realizados con bicarbonato sódico (material que sufre una reducción importante al ser sometido a deformación plástica) como diluyente (Alderborn G., 1988).

Sin embargo, en estudios realizados con lactosa microcristalina como excipiente, la capacidad de compresión es inversamente proporcional al tamaño de partícula. Se sabe que las lactosas microcristalinas de pequeño tamaño de partícula presentan un reordenamiento particular más adecuado.

b) Forma de las partículas

La forma de las partículas también influye en la compresibilidad y fluidez. Así, partículas de forma esférica o semejante proporcionan una mayor dureza (a veces excesiva) a los comprimidos obtenidos pero presentan buena fluidez; mientras que partículas filamentosas e irregulares configuran un excipiente con excelente compresibilidad, ya que las partículas se encuentran entrelazadas y unidas por puentes de hidrógeno tras la compresión aunque presentan problemas de velocidad de deslizamiento y fluidez.

El almacenamiento de polvos de tamaño inferior a 20 micrómetros provoca la formación de aglomerados, éstos presentan las mismas propiedades de compresibilidad y dureza que las partículas esféricas.

c) Estado cristalino

La existencia de poliformos en algunos excipientes explica las diferencias de comportamiento de un excipiente frente a la compresión. Por ejemplo, al utilizar distintos tipos de lactosa cristalizada, celulosa microcristalina, obtenemos distintos resultados en cuanto a la fuerza de compresión y dureza de los comprimidos.

El comportamiento de un excipiente constituido por distintos morfos, viene determinado por el porcentaje de cada uno, del grado de cristalización y en menor medida del porcentaje de agua de cristalización y de las propiedades de fragmentación.

Las propiedades físicas de los excipientes pueden modificarse durante su almacenamiento, y por tanto su comportamiento a la hora del proceso de compresión, pudiendo afectar a su fluidez, compresibilidad, etc.

*** Características para la compresión directa, criterios de clasificación.**

Para realizar una clasificación de los excipientes de compresión directa, podemos seguir los siguientes criterios. (Morthorta S.T.,1976)

a) Propiedades adecuadas:

- Coeficiente de variación de peso de comprimidos < 0,5%
- Coeficiente de lubricación > 90%
- Fuerza de eyección < 750 N
- Resistencia a la fractura de los comprimidos > 7 Kg
- Tiempo de disgregación de los comprimidos < 5 minutos

b) Propiedades inadecuadas:

- Coeficiente de variación de peso de los comprimidos > 1,5%
- Coeficiente de lubricación < 80%
- Fuerza de eyección > 1,250 N
- Resistencia a la fractura de los comprimidos < 3%
- Tiempo de disgregación de comprimidos > 5 minutos

Además de la compresibilidad (tendencia de un excipiente a disminuir de volumen bajo el efecto de la presión) se emplea otro parámetro denominado comprimibilidad (capacidad de los excipientes para conferir a los comprimidos una adecuada resistencia a la fractura).

Es importante trabajar en condiciones estrictamente iguales referidas a la mezcla, lubricación, tamaño y forma de los punzones, volumen de la matriz, velocidad de la máquina, condiciones ambientales, etc., para poder comparar los datos obtenidos de estudios encaminados a la caracterización de excipientes y su clasificación (Terry L., 1997).

*** Mezclas de excipientes para compresión directa.**

Ninguno de los excipientes para la compresión directa reúne todas las características adecuadas, de ahí que en muchos casos es necesaria su mezcla, teniendo en cuenta las características individuales de cada uno y el porcentaje más adecuado para conseguir una mezcla adecuada para nuestros propósitos. Establecemos tres grupos de excipientes: (Andreas Ohm, 1997)

a) Excipientes con propiedades de flujo deficiente que proporcionan propiedades de disgregación adecuadas a los comprimidos (*Avicel PH 102*[®], *Elcema*[®], *Sta Rx 1500*[®]).

b) Excipientes de flujo adecuado que dan lugar a comprimidos con elevado tiempo de disgregación (*Encompress*[®]).

c) Excipientes con propiedades de flujo adecuadas que dan lugar a comprimidos que se disgregan por disolución (lactosa anhidra, Lactosa SD, *Emdex*[®], manitol granular).

Los comprimidos más adecuados se obtienen por mezclas de excipientes de los grupos (a) ó (c), con buenas propiedades de disgregación, con otros de los grupos (b) o (c), con buenas propiedades de flujo.

III.4.2.

PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA, TECNOLOGÍA EMPLEADA

Hasta hace algunos años, la técnica más importante empleada para la fabricación de comprimidos requería una granulación previa del polvo que constituía el comprimido. Este modo de proceder perseguía el objetivo de conseguir un granulado de flujo libre y una mezcla de excipientes y principio activo con las características necesarias para ser comprimida.

En la actualidad el descubrimiento de nuevos diluyentes para la compresión directa, acompañados de sofisticadas tecnologías en los equipos empleados, han dado lugar a un proceso de compresión más rápido y sencillo que llamamos compresión directa.

La realidad es que existen pocas sustancias químicas que pueden ser sometidas a compresión directa (CINa, ClK, ácido acetilsalicílico), y siendo posible su compresión, su disgregación no se produciría o debería realizarse por medio de una disolución previa con el retraso que ello supone en cuanto a la liberación y biodisponibilidad del principio activo. Esto condiciona la necesidad de que otras sustancias que modifiquen positivamente la capacidad de flujo, compactación compresibilidad, y disgregación que presenta el principio activo individualmente.

Con el término de compresión directa definimos el proceso por el cual los comprimidos son obtenidos directamente por compresión de mezclas de polvos de la sustancia activa y excipientes apropiados ya sean diluyentes, lubricantes, disgregantes. Para lograr dicho proceso sin tratamiento previo se deben cumplir dos premisas:

- Unas propiedades de flujo y deslizamiento que permitan un correcto y regular llenado de la matriz de compresión.
- Una compactibilidad que permita la creación y mantenimiento de las fuerzas de unión entre sus partículas.

Algunos de los excipientes más empleados en compresión directa son la celulosa microcristalina, fosfato dicálcico y almidón pregelatinizado.

*** Ventajas de la compresión directa.**

Las ventajas que presenta la compresión directa son:

- Simplicidad de las operaciones (reproductibilidad)
- Coste/economía
- Eliminación de calor y humedad
- Excelente disociación de las partículas
- Estabilidad
- Uniformidad en el tamaño de partícula

De todas ellas, una de las más importantes es la economía. Si la compresión directa no supusiera un enorme ahorro, su interés sería mucho menor. Este ahorro se produce en distintas áreas: reducción en el tiempo de procesado, costo, requisitos de fabricación, piezas de equipo y aparatos (granuladoras, secadoras), espacio, energía, material en circulación, personal, documentación exigida por normas de buena fabricación (GMP).

En el proceso de fabricación, encontramos dos factores comunes tanto en la granulación vía húmeda como en la compresión directa; estos factores son el mezclado y la compresión.

La compresión directa presenta la ventaja de poder ser utilizada con fármacos termolábiles y/o higroscópicos, que no son capaces de soportar la exposición a la humedad y al calor, exposición que sí sufrirían al utilizar la granulación vía húmeda. Además, factores como la viscosidad y la proporción de solución de aglutinante para granular, así como el método de mezclado, la humedad relativa, la tamización en seco, etc., condicionan la densidad y el tamaño de partícula de los gránulos, influyendo igualmente en las propiedades de compactación. Asimismo los ciclos de secado pueden producir cambios en el equilibrio de humedad contenida, en el desmezclado y en la migración de principios activos solubles a la superficie de los gránulos que se están secando. (Van der Voort K., 1998)

Otra de las ventajas más significativas de la compresión directa es la buena disgregación que se obtiene del comprimido, posibilitando que cada partícula primaria de droga (en estado de polvo) sea liberada desde la masa del comprimido y esté disponible para su disolución. De manera que al disolverse antes, afecte positivamente a la disponibilidad del fármaco. En contraposición, se sitúa la granulación por vía húmeda donde el hecho de que pequeñas partículas con una gran área superficial sean aglutinadas en grandes aglomerados, dificulta el incremento de superficie específica para una mayor rapidez de disolución de las drogas.

Los comprimidos preparados por compresión directa, presentan una gran estabilidad tanto química como microbiológica, siendo mínimos los problemas que podemos encontrarnos. Esto es lógico al producirse una reducción del número de manipulaciones y operaciones. Más aún, si tenemos en cuenta que el factor más influyente en su estabilidad es la humedad (Graf E. et al., 1982). Algunos excipientes de compresión directa presentan altos niveles de humedad, que en la mayoría de los casos se encuentra como agua de hidratación, o ligada a superficies por puentes de hidrógeno y por ello, no influye en la degradación de los comprimidos.

La compresión directa garantiza de alguna manera una escasa variabilidad en los perfiles de disolución debido a su mayor estabilidad. Esta ventaja es importante ya que las

especificaciones en los requerimientos de disolución de las formas sólidas de dosificación son cada vez más estrictas por parte de los compendios oficiales.

*** Limitaciones de la compresión directa.**

La compresión directa tiene una serie de limitaciones que impiden su uso con mayor frecuencia en la fabricación de comprimidos. Deben ser tenidos en cuenta aspectos como las limitaciones tecnológicas de flujo y pegado de las partículas para formar un compactado duro, capacidad de dilución, separación de los polvos, los cuales no evolucionan a la misma velocidad que exige el incremento de la tasa de producción.

Parte de los problemas que nos vamos a encontrar dependen de la dosificación y de la falta de homogeneidad de la mezcla pulverulenta debida a la separación de las partículas de polvo, separación que implica una estratificación de los componentes de la mezcla pulverulenta y una mayor dificultad para la compresión. Esta separación se produce cuando el principio activo constituye un pequeño porcentaje del total de la formulación, también es debida a la existencia de partículas de distinto tamaño y densidad, y con fenómenos de vibración de la máquina de comprimir y la posibilidad de desmezclado durante la fase de compresión (Córdoba Borrego M. et al., 1994).

Las drogas empleadas en altas concentraciones suponen un gran volumen, escasa compresibilidad y baja fluidez que no las hacen aptas para la compresión directa.

La capacidad de dilución se entiende como la capacidad por parte de un excipiente de englobar un producto cualquiera. Esta capacidad depende de la naturaleza del principio activo (su estado cristalino) y del excipiente. El potencial de dilución será la proporción de principio activo que puede ser comprimido adecuadamente con dicho excipiente.

Podemos elegir entre materiales altamente compresibles como es la celulosa microcristalina o sustancias de baja capacidad de dilución como la lactosa secada en spray aunque no es posible dar específicos de la dilución porque esta propiedad depende de la droga en sí misma. En algunos casos se hace necesario emplear máquinas de comprimir con capacidad de precompresión para de esta manera lograr comprimidos que tengan un factor de dilución razonable.

Sería lógico pensar que la solución a este problema estaría en elegir el excipiente con tamaño de partícula o densidad más parecido al de nuestro principio activo (Bolhuis G.K., 1997). Las diferencias existentes deben situarse en un rango estrecho de aceptación, incluyendo un porcentaje pequeño de partículas gruesas y de finos para asegurar que los huecos entre las partículas más grandes de droga y excipiente están rellenos por las de tamaño más pequeño.

Aspecto fundamental de la compresión directa es la elección de los excipientes adecuados, puesto que del acierto dependerá el triunfo o fracaso de la formulación. Siempre tendremos en cuenta que las dos características fundamentales que deben tener los diluyentes y aglutinantes son: una buena fluidez y una adecuada compresibilidad.

La capacidad de flujo del polvo para comprimir es un factor crítico ya que va a influir en la calidad del producto, más concretamente, en la uniformidad de peso y de dosificación de los comprimidos, y en el número de comprimidos elaborados por unidad de tiempo.

Características inadecuadas de compresibilidad de la mezcla pulverulenta, el estado de los punzones y de la matriz de la máquina de comprimir afectan a la resistencia a la fractura, friabilidad y fenómenos de descabezamiento (capping) de los comprimidos (Terry L, 1997). Un material adecuado para la compresión directa debe tener un módulo de elasticidad bajo y una elevada plasticidad.

Esto conduce a la necesidad de estudiar tanto las características reológicas como de compactibilidad del producto para comprimir durante la fase de preformulación.

El proceso de compresión de nuestro trabajo se llevó a cabo utilizando una máquina tipo excéntrica (J. Bonals, modelo B, tipo 30), con matriz de doble cámara, y punzones de 10 y 12 mm de diámetro; el proceso de compresión se realizó previa validación y ajuste de la máquina de comprimir, fijando los parámetros de resistencia a la fractura y uniformidad de masa para cada formulación a pie de máquina (Rudolf H. et al., 1998; Muñoz A., 1993).

III.5.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

III.5.1.

ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

La técnica de **espectrofotometría UV-visible**, como método analítico nos permite la determinación de una magnitud sistemática de dicho método, determinación cuantitativa, caracterizada por su alta precisión, alta sensibilidad y simplicidad; y directa en cuanto que vamos a comparar la energía absorbida por la muestra problema, frente a la absorbida por una muestra patrón (estándar de referencia) de concentración conocida (De Luna Navarro M.J. et al.,1987).

La absorbancia de una disolución es el logaritmo decimal de la inversa de la transmitancia T para una radiación monocromática. Se expresa según la expresión (Ley de Lambert-Beer)(Gazy A.A. et al., 1993).

$$A = \log \frac{I_0}{I} = \log \frac{1}{t} \quad (\text{Ec.32})$$

donde: $T = I/I_0$,

I_0 = intensidad de luz monocromática incidente.

I = intensidad de luz monocromática transmitida.

En ausencia de otros factores físico-químicos, la absorbancia medida (A) es proporcional al espesor de la capa atravesada y a la concentración (c) de la sustancia disuelta, según la ecuación.

$$A = E.c.b \quad (\text{Ec.33})$$

donde: E = coeficiente de absorción molar si c se expresa en moles litro y c en centímetros.

La expresión $A^{1\%}_{1 \text{ cm}}$ representa el coeficiente de absorción específica de una sustancia referido a la absorbancia de dicha sustancia con una concentración de 10 g/l medida a una longitud de onda determinada en una capa de 1 cm de espesor y a una temperatura de $20 \pm 1^\circ\text{C}$.

La magnitud de nuestro método será la concentración de principio activo disuelto en función del tiempo, calculada a partir de medidas de absorbancia.

Cuando sobre las moléculas de nuestras sustancias activas incide una radiación electromagnética adecuada, ésta absorbe parte de esta energía de forma específica y

proporcional a su concentración, produciéndose una transición de electrones que es detectada por el espectrofotómetro UV-visible (Castellano M., 1995).

La representación gráfica de la energía absorbida frente a la longitud de onda de la radiación incidente es una línea de absorción conocida como espectro. La región del UV-visible del espectro se extiende desde unos 200 a 800 nm. Cuando las monografías de los códigos señalen un valor para la posición de un máximo de absorbancia, para una cierta sustancia y en unas determinadas condiciones, se admite que su valor puede diferir no más de ± 2 nm.

La propia USP 23, especifica la técnica de espectrofotometría para la medida de la concentración de principio activo disuelto en el ensayo de velocidad de disolución en el caso de formas farmacéuticas orales de nuestros principios activos Indometacina y Tetraciclina Clorhidrato.

Siguiendo las especificaciones dadas por las Farmacopeas, se ha desarrollado un método de valoración. Dicho método ha sido adecuadamente validado y está detalladamente descrito en la parte experimental de la presente memoria.

Se estudió la posible influencia, variación, solapamiento o desplazamiento en la señal de absorbancia de los distintos componentes de la formulación respecto a la señal que originan individualmente los principios activos en solución. Para ello se realizaron de forma individual y en conjunto, los barridos espectrales de los componentes de la formulación; así como distintas series de medidas puntuales a longitud de onda de trabajo, sin encontrar variación significativa en la señal de absorbancia.

La técnica de espectrofotometría UV-visible, también nos ha permitido valorar la cantidad de Tetraciclina clorhidrato remanente en el estudio de estabilidad; ya que fue esta técnica analítica la seleccionada para el detector que forma parte del equipo cromatográfico utilizado.

Antes de comenzar el desarrollo de un método analítico de cuantificación, se debe comprobar el buen estado y funcionamiento del instrumental empleado, en nuestro caso, un espectrofotómetro UV-visible tipo Beckman DU-6; su calibración debe realizarse periódicamente y atendiendo a unas especificaciones que marca las Farmacopeas, y que han detallado distintos autores (Roman Castillo E., 1993)(Ettlin & Rodero, 1994-95).

III.5.2.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

La **cromatografía líquida de alta resolución** es una técnica analítica de separación de sustancias en la que interviene una fase móvil líquida, con función principal de transporte, y la fase estacionaria contenida en una columna que selecciona el mecanismo de separación y que está constituida por un sólido de granulometría fina, por un líquido que impregna un soporte sólido o por un soporte sólido que se modifica químicamente, por introducción de grupos orgánicos (Real Farmacopea Española, 1º Ed., 1999).

La distribución de los componentes de la muestra se debe a la interacción de las moléculas del mismo con las moléculas de cada fase, debido a la existencia de varios tipos de fuerzas intermoleculares (fuerzas iónicas, polares, dispersivas, etc) que definen los mecanismos o tipos de cromatografía existentes (Raymond & Scott, 1997). Estos son principalmente:

- Adsorción.
- Partición.
- Exclusión.
- Intercambio iónico.
- Afinidad.

Los componentes básicos del equipo instrumental son un **reservorio**, uno o más depósitos que suministran la fase móvil, un sistema de bombeo, **bomba**, que hace circular la fase móvil a presión constante y flujo predeterminado, un **inyector** (jeringuilla, válvula de inyección, inyector automático), como mecanismo para introducir la muestra. en el sistema. Una **columna**, que contiene la fase estacionaria. Un **detector**, que informa mediante una magnitud universal o una propiedad selectiva de la separación efectuada por la columna y proporciona datos que permiten una evaluación cualitativa y cuantitativa de los resultados, generalmente se basa en la espectrofotometría de absorción aunque también se emplean la refractometría, la fluorometría, métodos electroquímicos, etc (Croublels S. Et al., 1994). Asociado al detector se acopla un **registrador**, que permitirá obtener gráficamente los cromatogramas, haciendo además las funciones de integrador.

La temperatura de columna cromatográfica debe mantenerse constante. La composición de la fase móvil puede ser fija durante toda la cromatografía (elución isocrática) o variar según un programa definido (gradiente de elución).

Después de la separación de los componentes de la muestra, la siguiente etapa es la de la cuantificación de la cantidad de alguno o todos ellos.

La magnitud del pico puede relacionarse con la respuesta del detector y ésta con la cantidad o concentración de las sustancias analizadas. La cuantificación puede realizarse manualmente, por medio de un integrador digital, o por un ordenador, a partir de la medida de la altura o del área del pico.

La elección de la medida de alturas o áreas requiere conocer el efecto de la variación de los parámetros cromatográficos (factor de capacidad, factor de asimetría, número de platos teóricos, caída de presión, retención) en la precisión de cada aproximación. Las especificaciones de cada columna proporcionan variaciones en una serie de características intrínsecas a éstas, eficacia, resolución, retención, y que se determinan con el cálculo de una serie de parámetros (Armstrog & James, 1990).

- Retención.

La retención de los solutos por una columna puede medirse en unidades de longitud, tiempo o volumen; la retención de una columna viene dada por dos parámetros:

- **Factor de capacidad (K'):** que nos da la relación entre los tiempos que los solutos invierten en la fase estacionaria y en la fase móvil. Cuanto mayor sea este factor más retenido queda el soluto en la fase estacionaria.

$$K' = \frac{t_s}{t_m} = \frac{t_R - t_m}{t_m} \quad (\text{Ec.34})$$

Donde: t_s es el tiempo de retención corregido.

T_m es el tiempo muerto.

T_R es el tiempo de retención.

- **Factor de selectividad (α):** de separación ó retención relativa, caracteriza la distancia entre dos picos consecutivos. Se obtiene separación sólo con valores mayores de 1.

$$\alpha = \frac{K_2}{K_1} \quad (\text{Ec.35})$$

- Eficacia.

Al atravesar las moléculas de soluto una columna se produce un ensanchamiento de la banda, la magnitud de dicho ensanchamiento determina la eficacia de la columna, la cual puede expresarse en términos de números de platos teóricos (N) ó altura equivalente de plato teórico (H). La eficacia de la columna será tanto mayor cuanto mayor sea N.

$$N = \frac{L}{H} = 16 \cdot \left(\frac{1}{W} \right)^2 = 16 \cdot \left(\frac{t_R}{W_t} \right)^2 \quad (\text{Ec.36})$$

Donde: L es la longitud de la columna.

W es la anchura del pico.

W_t es la anchura del pico en minutos.

· Resolución (R_s).

Se entiende por resolución la medida cuantitativa de la separación alcanzada entre dos picos contiguos. Cuando R_s es igual a 1, los picos se consideran razonablemente bien separados; valores < 1 , indican pobres separaciones. Considerándose valores $< 0,8$, separaciones insuficientes.

La resolución se puede calcular a partir de la expresión.

$$R_s = \frac{t_{R2} - t_{R1}}{0,5 \times (W_1 + W_2)} \quad (\text{Ec.37})$$

Donde: t_{R1} y t_{R2} , designan respectivamente las distancias, en milímetros, sobre la línea de base entre el punto de inyección y las perpendiculares trazadas desde los máximos de los picos contiguos.

W_1 y W_2 , designan las anchuras de los picos respecto a las tangentes en la línea base.

Existen distintos métodos para establecer la cantidad o concentración de los componentes de las muestras.

- Método del estándar externo.

Se calcula la ecuación de la recta (gráfica de calibración) a partir de muestras estándar o patrones que contienen concentraciones conocidas de los compuestos de interés. Éstos se procesan e inyectan con el mismo procedimiento que las muestras problema. El coeficiente

de determinación (r^2) nos dará una medida de la relación lineal o no, en ese tramo de la recta, entre la respuesta y la concentración.

En general, se obtiene una precisión adecuada inyectando estándares varias veces al día, haciendo los ajustes adecuados de la pendiente para compensar los cambios en los parámetros instrumentales. Los cambios en la pendiente se consideran válidos cuando al valor calculado en la inyección más reciente se desvía del valor calculado previamente en más de 2 veces la desviación estándar de la precisión del método.

- Método del estándar interno.

Con este procedimiento, se añade a la muestra desconocida una concentración fija de un compuesto conocido (estándar interno) para originar un pico en el cromatograma separado del analito.

Este método aumenta el error de precisión del análisis, pero compensa otros posibles errores producidos por algún pequeño cambio en el sistema cromatográfico.

Con este método se espera que cualquier pérdida del compuesto de interés en el pretratamiento de la muestra, vaya acompañada por la pérdida de una fracción equivalente del estándar interno. La exactitud de esta aproximación depende de la equivalencia estructural de ambos, de ahí que la elección del estándar interno sea crítica para el método.

El cálculo de la concentración de las sustancias problema se lleva a cabo a través de una recta de calibrado o calculando el factor respuesta (F_r), que relaciona las áreas o alturas del patrón conocido y del estándar interno frente a la concentración del compuesto de interés.

$$F_r = \frac{A_p \times C_{St}}{A_{St} \times C_p} \quad (\text{Ec.38})$$

Este factor debe mantenerse constante y a partir del mismo, se calcula la concentración de la muestra problema.

$$C_p = \frac{A_p \times C_{St}}{A_{St} \times F_r} \quad (\text{Ec.39})$$

Antes de comenzar un análisis cromatográfico, tenemos que asegurarnos del buen funcionamiento del sistema cromatográfico calibrando los distintos aparatos instrumentales y comprobando el estado de la fase móvil, que debe ser filtrada y desgasificada. Debe estabilizarse la columna, examinar las muestras preparadas tanto problemas como

disoluciones de referencia (patrones y estándar interno), determinar las cantidades que se deben inyectar para obtener unas respuestas satisfactorias (Aparicio X. et al., 1995).

Debemos seguir una metodología de trabajo adecuada, basándonos en tres posibles fuentes de información.

- Fuente bibliográfica (Métodos estándar, Oficiales, literatura especializada).
- Reproducción de un método ya desarrollado.
- Desarrollo de un método propio.

En la mayoría de las veces, cuando se intenta reproducir un método descrito en la bibliografía o ya desarrollado, se comprueba la necesidad de introducir modificaciones (lo que se llama "optimizar" el método, de acuerdo con nuestros propios medios: instrumentación, tiempo, reactivos, etc.).

El resultado final será un método analítico perfectamente validado para la determinación y separación de nuestro principio activo, Tetraciclina clorhidrato, y su principal producto de degradación, la 4-epianhidrotetraciclina.

El término implica un proceso experimental para evaluar si un método es o no adecuado para el análisis.

Se entiende por **validación** la obtención de pruebas, convenientemente documentadas, demostrativas de que un método de fabricación o control es lo suficientemente fiable para producir un resultado preciso dentro de un intervalo definido (Cheng & Dutt, 1993).

Se entiende por **validación prospectiva** cuando se elabora un nuevo método analítico; se utiliza el término de **validación retrospectiva** para metodías repetitivamente utilizadas, no validadas anteriormente y de las que se tiene suficiente documentación acerca del método. La repetición parcial o total de una validación debido a cambios que puedan afectar al método se denomina **revalidación**.

Etapas básicas de la validación (González I. et al., 1996).

- Elaboración de un protocolo de validación.
- Realización de las pruebas de validación.
- Evaluación de los resultados analíticos.
- Informes técnicos.
- Certificado de validación y archivo.

Los parámetros que caracterizan a un método analítico responden a dos criterios (Pharm. Forum, 1988):

- **Practicabilidad.** Fija la dificultad de desarrollar un método en unas condiciones determinadas (velocidad de ejecución, coste, personal, tipo de instrumentación, seguridad).
- **Fiabilidad.** Definen la capacidad de un método para dar los resultados esperados con la seguridad suficiente y manteniendo los criterios fundamentales de validación a lo largo del tiempo. Los parámetros de fiabilidad son (Food & drug Administration Center for drugs and Biologic, 1987):

- Exactitud.
- Linealidad.
- Precisión.
- Sensibilidad, límite de detección y cuantificación.
- Selectividad y especificidad.

· Exactitud.

Indica el grado de acercamiento entre el valor obtenido por el método y el aceptado convencionalmente como valor verdadero. Si la diferencia entre el valor hallado y el verdadero es pequeña la exactitud es buena; la falta de exactitud puede ser por defecto o por exceso.

Un estudio de exactitud debe incluir el análisis repetitivo (3-6 veces) de una serie de muestras de concentración conocida en torno al 80, 100, 120 %, sobre contenido teórico de principio activo, y dentro del rango de linealidad. (Roman Castillo E. 1993)

La medida de la exactitud se realiza mediante el cálculo del porcentaje de recuperación de la cantidad de principio activo presente en la muestra o por la diferencia entre el valor hallado y el verdadero o también por el coeficiente de variación (C.V.).

Se realizarán test estadísticos (*Test t de Student*) para determinar si el valor medio hallado y el valor teórico (100 %) no difieren significativamente para un grado de probabilidad; y (*Test de G-Cochran de las varianzas*) para estudiar si el factor concentración influye en los resultados.

· Precisión.

La precisión es el grado de concordancia entre los valores de una serie repetida de ensayos analíticos efectuados sobre una misma muestra homogénea. Estadísticamente se puede definir como la distribución de los valores analíticos individuales alrededor de un valor medio.

Un estudio de precisión requiere la repetición del análisis de una muestra incluyendo todo el procedimiento analítico, desde la preparación de la muestra hasta su lectura instrumental. Se denomina por tanto ***Precisión del método***. Ésta incluye la medida de (Wilson T.D., 1990):

· Repetibilidad.

Es la medida de la precisión de una muestra bajo las mismas condiciones, mismo analista, instrumental, etc.; se determina sobre una serie de alícuotas de una muestra homogénea, y sobre muestras de distinta concentración.

· Reproducibilidad.

Es la medida de la precisión de una muestra bajo distintas condiciones: distinto analista, instrumental, días, etc.

· Robustez.

Evalúa los efectos de pequeños cambios en las condiciones operacionales del análisis sobre la fiabilidad del método analítico, como modificaciones en el pH de una fase móvil cromatográfica, sustitución de un solvente por otro al realizar diluciones, etc.

A partir de los valores de la desviación estándar (S.D.) y de los coeficientes de variación (C.V.) de repetibilidad y reproducibilidad podremos definir la precisión de un método.

· Linealidad.

Es la capacidad de un método analítico de obtener resultados linealmente proporcionales a la concentración de principio activo en la muestra dentro de un intervalo determinado, bien directamente o bien mediante previa transformación matemática.

Para realizar la medida de la linealidad se debe determinar la recta de calibración que relaciona variante respuesta con la concentración de principio activo presente en la muestra, con o sin transformación matemática previa. Dicha recta de calibración se obtendrá a partir de soluciones patrón de nuestro principio activo, se realizará por triplicado y dentro de un determinado rango de concentraciones.

Con los datos correspondientes de la recta de calibración (Pendiente, ordenada en el origen, su desviación estándar, coeficiente de correlación), se valorar si existe una relación lineal entre la variable respuesta y la concentración de principio activo en la muestra, mediante los test de linealidad y proporcionalidad, incluyendo los siguientes puntos:

· Test de linealidad.

- C.V. de los factores respuesta.
- Significación estadística de la varianza de la pendiente.
- Análisis de la varianza de la regresión.
- Intervalo de confianza de la pendiente.

· Test de proporcionalidad.

- Intervalo de confianza de la ordenada en el origen.
- Significación estadística de la varianza de la ordenada en el origen.

- Sensibilidad, límite de detección y cuantificación.

- ***Sensibilidad.*** Es la capacidad de un método de detectar ligeras variaciones de la concentración.
- ***Límite de detección.*** Es la mínima concentración de principio activo que puede ser detectada, pero no necesariamente cuantificada.
- ***Límite de cuantificación.*** Es la mínima concentración de principio activo que se puede determinar cuantitativamente con precisión y exactitud aceptables.

- Selectividad y especificidad.

Los términos de selectividad y especificidad si se consideran equivalentes, se definen como la capacidad de un método analítico para medir exacta y específicamente un principio activo, sin interferencias de impurezas, productos de degradación, excipientes que puedan estar presentes en la muestra, etc.

Los estudios de selectividad varían dependiendo del fin que demos al método analítico.

- Métodos de identificación.
- Ensayos de pureza.
- Determinación cuantitativa de un componente.

En este último caso, debe asegurarse que la señal de medida por el método procede únicamente de la sustancia que queremos analizar sin interferencias de excipientes, productos de degradación e impurezas.

III.5.3.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

III.6.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

III.7.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

III.7.1.

OBJETIVOS. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

III.7.2.

ESTABLECIMIENTO DE UN PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

III.7.3

PLANTEAMIENTO DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

IV.

PARTE EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1.

CUADRO DE TRABAJO

IV.2.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

IV.2.1.

ANÁLISIS DE INDOMETACINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

IV.2.2.

ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

IV.2.3.

ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR CROMATROGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

IV.3.

CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN

IV.3.1.

ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

IV.3.2.

PREPARACIÓN DE COMPLEJOS CON CICLODEXTRINAS

IV.4.

ESTUDIO FARMACOTÉCNICO DE FORMULACIONES

IV.4.1.

FÓRMULAS I (Indometacina)

IV.4.2.

FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)

IV.4.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T

IV.4.4.

FÓRMULAS I- β CICLODEXTRINA

IV4.5.

FÓRMULAS T-HP β CICLODEXTRINA

IV.4.6.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I- β CD Y FÓRMULAS T-HP β CD

IV.5.

ESTUDIO DE DISPONIBILIDAD DE FORMULACIONES

IV.5.1.

FÓRMULAS I (Indometacina)

IV.5.2.

FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)

IV.5.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T

IV.5.4.

FÓRMULAS I-βCICLODEXTRINA

IV5.5.

FÓRMULAS T-HP β CICLODEXTRINA

IV.5.6.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I- β CD Y FÓRMULAS T-HP β CD

IV.6.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FORMULACIONES T-HP β CD

IV.6.1.

ESTABILIDAD QUÍMICA DE TETRACICLINA ·HCl

IV.6.2.

ESTABILIDAD FÍSICA DE COMPRIMIDOS

IV.6.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS

IV.6.3.1.

ESTABILIDAD QUÍMICA

IV.6.3.2.

ESTABILIDAD FÍSICA

V.
CONCLUSIONES

VI.
BIBLIOGRAFÍA

I
INTRODUCCIÓN

II

OBJETIVOS Y PLANTEAMIENTO EXPERIMENTAL

III

PARTE TEÓRICA: MATERIALES Y MÉTODOS

III.1.

COMPONENTES DE FORMULACIÓN

III.1.1

PRINCIPIOS ACTIVOS

III.1.2.

EXCIPIENTES

III.1.2.1.

EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA

III.1.2.2.

SUPERDISGREGANTE: ALMIDÓN GLICOLATO SÓDICO

III.1.2.3.

LUBRICANTE: ESTEARATO MAGNÉSICO

III.1.2.4.

AGENTES HIDROTRÓPICOS COMO COADYUVANTES DE LA SOLUBILIDAD

III.1.2.5.

CICLODEXTRINAS

III.1.2.5.1.

CONCEPTOS GENERALES DE CICLODEXTRINAS

III.1.2.5.2.

β -CICLODEXTRINA

III.1.2.5.3.

HIDROXIPROPIL- β -CICLODEXTRINA

III.2.

ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

III.2.1.

CONCEPTOS GENERALES

III.2.2.

ANÁLISIS CINÉTICO DEL PROCESO DE DISOLUCIÓN

III.2.3.

FACTORES QUE PUEDEN MODIFICAR LA SOLUBILIDAD DE LOS PRINCIPIOS ACTIVOS

III.2.3.1

HIDROTROPÍSMO

III.2.3.2

OBTENCIÓN DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN CON CICLODEXTRINAS

III.3.

MÉTODOS: ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN

III.3.1.

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE MEZCLAS PULVERULENTAS

III.3.2.

ESTUDIOS DE PREFORMULACIÓN SOBRE COMPRIMIDOS

III.3.3.

VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN

III.4.

COMPRESIÓN DIRECTA

III.4.1.

EXCIPIENTES DE COMPRESIÓN DIRECTA: PROBLEMAS HABITUALES

III.4.2.

PROCESO DE COMPRESIÓN DIRECTA, TECNOLOGÍA EMPLEADA

III.5.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

III.5.1.

ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

III.5.2.

CROMATOGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

III.5.3.

PROTOCOLO GENERAL DE VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS

III.6.

TRATAMIENTO ESTADÍSTICO DE DATOS

III.7.

ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

III.7.1.

OBJETIVOS. FACTORES QUE AFECTAN A LA ESTABILIDAD DE UN MEDICAMENTO

III.7.2.

ESTABLECIMIENTO DE UN PROTOCOLO DE ESTABILIDAD

III.7.3

PLANTEAMIENTO DE UN ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE COMPRIMIDOS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

IV.

PARTE EXPERIMENTAL: RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1.

CUADRO DE TRABAJO

IV.2.

DESARROLLO Y VALIDACIÓN DE MÉTODOS ANALÍTICOS.

IV.2.1.

ANÁLISIS DE INDOMETACINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

IV.2.2.

ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR ESPECTROFOTOMETRÍA DE ABSORCIÓN UV-VISIBLE

IV.2.3.

ANÁLISIS DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA POR CROMATROGRAFÍA LÍQUIDA DE ALTA RESOLUCIÓN

IV.3.

CARACTERIZACIÓN FÍSICO-QUÍMICA DE COMPLEJOS DE INCLUSIÓN

IV.3.1.

ESTUDIOS DE SOLUBILIDAD

IV.3.2.

PREPARACIÓN DE COMPLEJOS CON CICLODEXTRINAS

IV.4.

ESTUDIO FARMACOTÉCNICO DE FORMULACIONES

IV.4.1.

FÓRMULAS I (Indometacina)

IV.4.2.

FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)

IV.4.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T

IV.4.4.

FÓRMULAS I-βCICLODEXTRINA

IV4.5.

FÓRMULAS T-HP β CICLODEXTRINA

IV.4.6.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I- β CD Y FÓRMULAS T-HP β CD

IV.5.

ESTUDIO DE DISPONIBILIDAD DE FORMULACIONES

IV.5.1.

FÓRMULAS I (Indometacina)

IV.5.2.

FÓRMULAS T (Tetraciclina ·HCl)

IV.5.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I Y FÓRMULAS T

IV.5.4.

FÓRMULAS I-βCICLODEXTRINA

IV5.5.

FÓRMULAS T-HP β CICLODEXTRINA

IV.5.6.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS: FÓRMULAS I- β CD Y FÓRMULAS T-HP β CD

IV.6.

ESTUDIO DE ESTABILIDAD DE FORMULACIONES T-HP β CD

IV.6.1.

ESTABILIDAD QUÍMICA DE TETRACICLINA ·HCl

IV.6.2.

ESTABILIDAD FÍSICA DE COMPRIMIDOS

IV.6.3.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE DATOS

IV.6.3.1.

ESTABILIDAD QUÍMICA

IV.6.3.2.

ESTABILIDAD FÍSICA

V.
CONCLUSIONES

VI.
BIBLIOGRAFÍA