

Galen W. Radebaugh

Louis J. Ravin

La selección racional de nuevos compuestos de drogas potenciales desde el proceso de descubrimiento y su preparación en formas farmacéuticas con una biodisponibilidad elevada y constante adquirió una importancia central en la industria farmacéutica. Los motivos consisten en el tiempo y los costos necesarios para el descubrimiento y el desarrollo de nuevas drogas; el costo de las sustancias químicas; la cantidad creciente de drogas con problemas de solubilidad y de biodisponibilidad; el advenimiento de proteínas y péptidos sumamente potentes derivados de la biotecnología; los cambios de las propiedades fisicoquímicas de una droga entre los distintos lotes y las múltiples fuentes de drogas y productos farmacéuticos.

Las estadísticas indican que la probabilidad de que un nuevo compuesto sintetizado en el proceso de descubrimiento devenga un producto farmacéutico comercialmente viable es menor de 1/10.000. Esta baja probabilidad se debe a muchas razones, entre ellas varias relacionadas con factores científicos y de comercialización. Otros motivos consisten en la selección de compuestos para su desarrollo que se asocian con características fisicoquímicas inadecuadas (p. ej., la inestabilidad o la insolubilidad) que en última instancia determinan una baja biodisponibilidad o eficacia en estudios clínicos humanos. A menudo las soluciones a estos problemas se encuentran en el proceso de preformulación, en el cual se determinan las propiedades físicas, químicas y mecánicas de las drogas.

El estadio de la investigación y el desarrollo en el cual comienza la preformulación puede afectar en gran medida la probabilidad de que un nuevo compuesto devenga un producto farmacéutico comercialmente viable. En general, cuanto antes se disponga de los datos de preformulación más pronto podrán adoptarse las decisiones acerca de la naturaleza de las propiedades fisicoquímicas y la manera en la que éstas podrían afectar el desarrollo potencial de una posible nueva droga. Por ejemplo, cuando los científicos que participan en el proceso de preformulación trabajan estrechamente ligados con los científicos responsables del proceso de descubrimiento es posible utilizar datos de preformulación juntamente con

datos biológicos para seleccionar el mejor compuesto para su desarrollo futuro de un grupo de sustancias posibles. Lamentablemente, es frecuente que los nuevos compuestos se seleccionen para su desarrollo sin datos de preformulación adecuados. En estos casos, en el proceso de desarrollo surgen problemas relacionados con la estabilidad, la solubilidad y la biodisponibilidad que podrían haberse evitado o modificado si los datos de preformulación hubiesen sido considerados en el proceso de selección del compuesto.

La bioequivalencia de los productos farmacéuticos de múltiples fuentes sigue siendo un motivo de gran interés para los médicos y las autoridades reguladoras. Se sabe con certeza que la biodisponibilidad de ciertas drogas es muy sensible a las propiedades fisicoquímicas de la droga, al proceso de elaboración y a la composición de la fórmula. En consecuencia, la eficacia de las distintas formulaciones puede ser significativamente diferente. Aun cuando esta afirmación no es válida para todas las drogas, la forma en la que los científicos comunican la información no siempre es clara para el médico. La información también puede interpretarse de distintas maneras según las motivaciones, los puntos de vista y la actitud del intérprete.

Para poder optimizar la eficacia de los productos farmacéuticos es necesaria una comprensión cabal de las propiedades fisicoquímicas y mecánicas de las drogas antes de incorporarlas en la fórmula de productos farmacéuticos. El desarrollo de una formulación óptima no es una tarea fácil y existen muchos factores que afectan este proceso. Las drogas rara vez se administran como entidades químicas puras y casi siempre se presentan en una formulación que contiene excipientes. La complejidad de la formulación puede variar entre una solución acuosa simple y una forma farmacéutica de liberación lenta compleja que contiene diversos materiales poliméricos. A veces el grado de complejidad está determinado por motivaciones relacionadas con la licencia de fabricación, pero con mayor frecuencia depende de la formulación de la forma farmacéutica y por la composición resultante necesaria para obtener estas cualidades.

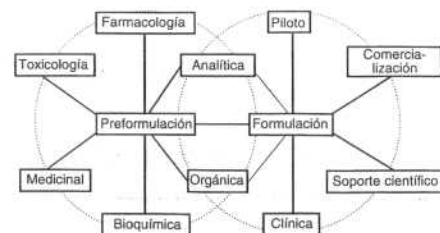


Fig. 83-1. Circuitos del desarrollo del producto.

El alto grado de uniformidad, disponibilidad fisiológica y calidad terapéutica esperada de los productos medicinales modernos generalmente es el resultado de un considerable esfuerzo y pericia por parte del farmacéutico que hace la formulación. Estas cualidades se alcanzan mediante la cuidadosa selección y el control atento de la calidad de los diversos componentes empleados, un proceso de elaboración apropiado de acuerdo con pautas bien definidas y, lo más importante, prestando la consideración adecuada de las numerosas variables que pueden afectar la composición, la estabilidad y la utilidad del producto. En el manejo de la formulación de nuevos productos fue necesario aplicar los mejores métodos y recursos de investigación para desarrollar, producir y controlar las formas farmacéuticas potentes, estables y eficaces que conforman el arsenal de la medicina moderna.

El formulador farmacéutico requiere de áreas especializadas de la ciencia para adquirir información científica acerca de la droga necesaria para desarrollar una forma farmacéutica óptima. La industria farmacéutica ya no puede basarse solamente en experiencias pasadas ni en especulaciones empíricas para la formulación de las formas farmacéuticas. La industria no cuenta con el tiempo o los recursos necesarios para operar empíricamente con múltiples formulaciones en un programa de prueba de estabilidad y determinar de ese modo cuál es la más estable. Esa misma afirmación es válida en lo que respecta a la biodisponibilidad. En resumen, es esencial obtener la máxima información posible acerca de una droga en una fase muy temprana de su desarrollo. Para ello es necesario un enfoque interdisciplinario durante el proceso de formulación. La figura 83-1 indica como el desarrollo de una droga requiere un enfoque multidisciplinario relacionado con las ciencias básicas durante la fase de preformulación seguida de la ciencia aplicada durante la fase de desarrollo.

En este capítulo comentaremos la evaluación fisicoquímica que tiene lugar durante la etapa de preformulación del desarrollo. Además consideraremos algunos componentes especiales de la formulación cuya selección puede presentar problemas particulares.

La preformulación puede describirse como una fase del proceso de investigación y desarrollo en la

que el científico responsable caracteriza las propiedades físicas, químicas y mecánicas de una nueva droga con el fin de desarrollar formas farmacéuticas estables, seguras y eficaces. En condiciones ideales la fase de preformulación debe comenzar en un estadio temprano del proceso de descubrimiento para que pueda contarse con una información fisicoquímica apropiada que contribuya a la selección de nuevas entidades químicas que se incorporen al proceso de desarrollo. En esta etapa los trabajos experimentales se centran generalmente en la selección de sales y en sus efectos sobre la solubilidad y la estabilidad. Es muy probable que el tamaño de los lotes sintetizados por el químico medicinal en estas etapas tempranas oscile entre 200 y 300 mg. Dado que el proceso de síntesis probablemente esté sujeto a cambios (sobre todo la última etapa, en la que se cristaliza la sustancia química), en este punto del proceso ciertas propiedades, tales como el tamaño y la forma de los cristales, no son esenciales. También debe tenerse en cuenta que los datos relacionados con la solubilidad facilitan la selección de vehículos solubilizantes para estudios de eficacia y seguridad en animales por parte de farmacólogos y toxicólogos. Muchas drogas potenciales resultan ser farmacológicamente ineficaces o inseguras desde un punto de vista toxicológico debido a su escasa solubilidad (y en consecuencia escasa biodisponibilidad) en los vehículos utilizados.

La mayor parte del trabajo de preformulación tiene lugar después de la selección de una nueva entidad química y su sal apropiada para su evaluación ulterior en el ser humano. La fase inicial de este trabajo se centra en el llenado de una solicitud para una nueva droga de investigación (Investigational New Drug Application, IND) y el desarrollo de una forma farmacéutica para los estudios clínicos de fase 1 y fase 2 temprana. Dado que la probabilidad de que una droga que ingresa a los ensayos clínicos fase 1 llegue hasta el llenado de la solicitud para una nueva droga (New Drug Application, NDA) es menor de 1 en 10, la formulación de fase 1 no necesita tener los atributos de la forma farmacéutica a comercializar. En la industria farmacéutica actual es imperativo que la droga sea evaluada en ensayos clínicos humanos con la mayor rapidez posible con el fin de establecer si el candidato es una droga potencialmente comercializable. En caso afirmativo puede desarrollarse una forma farmacéutica de comercialización después de las pruebas de fase 1. Por ejemplo, las formas farmacéuticas orales en fase 1 consisten invariablemente en cápsulas de gelatina dura llenas de polvo que facilitan los ensayos a ciegas en lo que respecta al color, el tamaño y el sabor. En consecuencia, los estudios de preformulación en esta etapa de desarrollo deben planificarse para cumplir los requisitos para el llenado de la IND original. Los estudios típicos consisten en un perfil de estabilidad en relación al pH, un perfil de solubilidad en relación al pH, evaluación de polimorfismos, partición, disolución, tamaño y forma de los cristales, y compatibilidad con los excipientes a utili-

zar en la formulación de fase 1. Cabe señalar que el tamaño del lote de la droga aumenta en esta etapa de desarrollo y puede definirse el último paso del proceso de síntesis. En consecuencia, es importante comenzar a recopilar información histórica acerca de las diferencias de propiedades físicas entre los lotes, tales como los cristales o los polimorfismos.

Es sumamente importante un ensayo indicador de estabilidad. El método analítico de elección típico es la cromatografía líquida de alto rendimiento, pero el desarrollo del ensayo puede insumir tiempo y depender de la identificación de las impurezas sintéticas y de los productos de degradación. Mientras tanto puede utilizarse la cromatografía de capa delgada para determinar si una molécula de una droga se degrada. En el proceso de preformulación científica es importante trabajar en contacto con los químicos analíticos que colaboran con los químicos sintéticos. Los esfuerzos conjuntos pueden acelerar el proceso de desarrollo de los métodos analíticos compartiendo información acerca de las impurezas sintéticas y los productos de degradación. Se utilizan condiciones aceleradas (calor, luz, humedad) para promover la degradación de la droga evaluada. Con el fin de identificar y cuantificar el mecanismo de degradación, los productos de degradación deben ser identificados y separados en el procedimiento cromatográfico. Esta información es esencial para la formulación científica a fin de estabilizar la molécula de la droga en su forma farmacéutica.

Durante el estudio de preformulación, es necesario preservar un alto grado de flexibilidad. Las áreas problemáticas deben identificarse y tratarse en una fase temprana. El científico que hace preformulación no puede darse el lujo de perder tiempo generando datos simplemente para descartar actividades de una lista cuando la ausencia de otros datos importantes podría retardar significativamente el desarrollo de una nueva droga. Por ejemplo, la selección de una sal o una forma polimórfica adecuadas es fundamental para los estudios toxicológicos. Si se selecciona una forma inapropiada sin una evaluación cuidadosa de la preformulación será necesario repetir partes importantes del programa de toxicología. Este inconveniente podría demorar el programa de desarrollo global en meses o años, según la fase del desarrollo en la que se identifique el problema. En consecuencia, factores como la forma de sal, la forma hidratada y la forma polimórfica representan algunos de los primeros aspectos que deben investigarse.

Cuando comienzan los estudios de preformulación, la cantidad de droga generalmente es limitada. El primer suministro de droga usualmente proviene del químico medicinal y el tamaño del lote puede ser menor de 1 gramo. Para el resto de los estudios de preformulación puede disponerse de 25 g a 150 g derivados del desarrollo químico. El químico medicinal por lo general proporciona datos preliminares como el punto de fusión, información relacionada con el espectro y la estructura del compuesto. La dirección

que sigue la preformulación está determinada por la estructura química de la nueva droga y las formas farmacéuticas primarias previstas a desarrollar. Para cada droga es necesario evaluar cuidadosamente varias áreas, y es esencial que las áreas problemáticas se identifiquen en una etapa temprana para evitar posibles demoras en una fase ulterior del programa de desarrollo. Algunas consecuencias posibles de una preformulación inadecuada consisten en el uso de una forma de sal insatisfactoria, una escasa estabilidad física y química de la nueva droga, la evaluación toxicológica y clínica de compuestos con una actividad fronteriza, el aumento de los costos asociados con el desarrollo y el incremento del tiempo necesario para el desarrollo. A medida que progresan los estudios de preformulación, la información recolectada se analiza y se comunica a los científicos en las áreas de descubrimiento y desarrollo. Sobre todo, el científico que hace formulación utiliza esta información para el desarrollo de formas farmacéuticas.

Propiedades físicas

Descripción

Dado que la entidad química pura es provista en escasa cantidad en el comienzo de la mayoría de las evaluaciones preliminares, es sumamente importante consignar el aspecto general, el color y el olor del compuesto. Estas características proporcionan una base para la comparación con lotes futuros. Durante la preparación de los lotes de mayor magnitud el químico generalmente refina o altera la vía sintética química original. Estos procedimientos traen como consecuencia modificaciones de algunas de las propiedades físicas. En estos casos pueden efectuarse comparaciones con lotes previos y adoptar decisiones acerca de los solventes aptos para la recristalización.

El sabor usualmente requiere ciertas consideraciones, sobre todo si la droga está prevista para su uso oral en formas farmacéuticas pediátricas. En estos casos debe considerarse la preparación de formas de sal alternativas o la posible evaluación de excipientes que enmascaren el sabor desagradable.

Examen microscópico

Cada lote de sustancia química, independientemente de su magnitud, se examina con microscopio y se toma una microfotografía. El examen microscópico da una indicación aproximada del tamaño de las partículas y de las propiedades características de los cristales. Las microfotografías son útiles para determinar la consistencia del tamaño de las partículas y las características de los cristales en las diferentes partidas, sobre todo durante las etapas tempranas de la síntesis química; si se modifica un paso de la síntesis, estos estudios también orientan sobre los efectos que el cambio puede haber producido sobre las

características de los cristales. Es importante tener presente que la microfotografía solamente ofrece una indicación cualitativa de la distribución del tamaño de las partículas; siempre es necesario efectuar un análisis del tamaño de las partículas para obtener un cuadro más preciso de su distribución en cada lote de la sustancia química en particular.

Tamaño de las partículas

Los usos de los productos farmacéuticos en la forma de un compuesto finamente dividido son diversos. A partir del conocimiento del tamaño de las partículas, algunas drogas como la griseofulvina, la nitrofurantoina, la espironolactona, la penicilina-procaína y el fenobarbital, fueron formulados para optimizar su actividad. Otras drogas, formuladas en suspensión o sistemas de emulsión, en aerosoles para inhalación o en formas farmacéuticas orales, pueden contener material finamente dividido como un componente esencial. Una de las propiedades físicas básicas comunes a todas estas sustancias finamente divididas es la distribución del tamaño de las partículas, es decir, la frecuencia con que ocurren partículas de diversos tamaños. Generalmente el fenómeno que reviste un mayor interés no es la característica de las partículas aisladas sino las características promedio de una gran cantidad de partículas. Sin embargo, es importante señalar que el conocimiento relacionado con el tamaño carece de valor a menos que se haya establecido una correlación adecuada con las propiedades funcionales de interés específico en la formulación de drogas. La bibliografía incluye numerosas investigaciones que demuestran la importancia del tamaño de las partículas. Se demostró que la velocidad de disolución, la velocidad de absorción, la uniformidad del contenido, el color, el sabor, la textura y la estabilidad dependen en mayor o menor grado del tamaño y la distribución de las partículas. En los trabajos de preformulación es importante establecer en una fase temprana el significado del tamaño de las partículas en relación con la formulación. Observaciones físicas preliminares a veces permiten detectar diferencias sutiles del color. Si éstas pueden atribuirse a diferencias de la distribución y al tamaño de las partículas es necesario definir esta distribución y recomendar que se preste más atención al tamaño de las partículas en la preparación de los futuros lotes de la droga. Este efecto también es evidente en la preparación de suspensiones de materiales de escasa solubilidad. A veces es posible observar diferencias entre los distintos lotes en el color de una suspensión posiblemente relacionadas con diferencias en el tamaño de las partículas. En ciertas ocasiones pueden aparecer cambios poco notables en el color o en la textura debido a la tendencia a la aglomeración de las partículas pequeñas.

Las velocidades de sedimentación y floculación en las suspensiones están supeditadas en parte al tamaño de las partículas. En las suspensiones desfloculadas concentradas las partículas de mayor tamaño se aso-

cian con un menor grado de sedimentación y las más pequeñas decantan con mayor rapidez. En las suspensiones floculadas las partículas se encuentran aglomeradas entre sí formando cúmulos que decantan según el tamaño del cúmulo y la porosidad de la masa agregada. Las suspensiones floculadas son las preferidas, dado que tienen una menor tendencia a formar conglomerados y se dispersan con mayor facilidad. En consecuencia, es evidente que la altura final del sedimento, H_u , asociada con la sedimentación de una suspensión depende del tamaño de las partículas. El cociente H_u/H_p , o el grado de suspendibilidad afectado por el tamaño de las partículas, representa una información valiosa para el formulador que contribuye a preparar una forma farmacéutica satisfactoria.

La velocidad de disolución de las partículas pequeñas por lo general es mayor que la de las partículas de mayor tamaño debido a que este parámetro depende del área de superficie en contacto con el medio líquido. Esta relación usualmente se describe con la ecuación de Noyes-Whitney modificada para la velocidad de disolución dA/dt :

$$\frac{dA}{dt} = KS(C_s - C) \quad (1)$$

en donde A es la cantidad de droga en solución, K es la constante de velocidad de disolución intrínseca, S es la superficie, C_s es la concentración de una solución saturada de la droga y C es la concentración en el momento t . La superficie de un objeto, independientemente de su forma, varía en relación inversamente proporcional a su diámetro y confirma el efecto mencionado anteriormente del tamaño de las partículas sobre la velocidad de disolución. Se observó que la solubilidad también depende del tamaño de las partículas. Hussain demostró la capacidad de una ecuación relacionada; la primera ley de Fick, para predecir las velocidades de disolución de polvos ligeramente hidrosolubles.¹ La primera ley de Fick puede formularse de la siguiente manera:

$$Q = (ASD)/h$$

en donde Q equivale a la cantidad de droga (en gramos) disuelta en el tiempo t , A es la superficie ocupada por el peso total de la muestra, S es la solubilidad de la droga (g/mL) en el medio de disolución, D es el coeficiente de difusión de la droga (cm²/seg) y h es el espesor de la capa de difusión (cm).

Mediante el uso de valores determinados experimentalmente de 9×10^{-6} cm²/seg y 50×10^{-4} cm para D y h , respectivamente, Hussain demostró una excelente correlación entre las velocidades de disolución calculadas en forma teórica y las determinadas en forma experimental. Ditter y col.² comunicaron datos para una droga experimental, el carbonato de 4-acetamidofenil 2,2,2-tricloroetilo, que demuestran que la velocidad de disolución y, a su vez, la biodisponibilidad, eran afectadas por el tamaño de las par-

tículas. Aunque la cantidad final de la droga en solución puede no ser significativa con respecto a la dosis administrada, el formulador debe tener presente esta posibilidad. En el caso de drogas de escasa solubilidad es sumamente importante tomar en cuenta estos factores durante la planificación de la forma farmacéutica. Véase también el capítulo 34.

Las propiedades del flujo de drogas también pueden ser afectadas por el tamaño de las partículas, y la reducción del tamaño de las partículas hasta un grado extremo (menos de 10 µm) puede ser desaconsejable en el caso de algunas sustancias químicas. El aire atrapado adsorbido en la superficie de estas partículas o las cargas eléctricas de superficie a veces confiere propiedades indeseables a la droga. Por ejemplo, el aire adsorbido a nivel de la superficie droga-partícula puede evitar la humidificación de la droga por el líquido circundante y la aglomeración de las partículas finas inducidas eléctricamente puede reducir la exposición de la superficie de la droga al medio de disolución circundante. Estos efectos actúan como pasos limitantes de la velocidad de disolución, dado que minimizan el contacto entre la superficie de la droga y el medio líquido.

El crecimiento de los cristales también depende del tamaño de las partículas. Las partículas más finas tienden a disolverse y ulteriormente a recrystalizar y adherir a partículas de mayor tamaño. Este fenómeno se conoce con el nombre de *maduración de Ostwald*. Pueden utilizarse sistemas coloidales protectores para evitar esta nucleación. Los preformuladores pueden proporcionar información relacionada con la eficacia de los distintos coloides de suma importancia para el formulador que cumple la tarea de preparar una forma farmacéutica en suspensión.

La reducción del tamaño de las partículas puede ser deletérea para algunas sustancias químicas. El aumento de la superficie mediante el triturado u otros métodos puede conducir a la rápida degradación de un compuesto. Las sustancias químicas también pueden experimentar una transformación polimórfica durante el proceso de trituración. El preformulador debe tener presente de manera constante estos problemas potenciales, y siempre que se decida reducir el tamaño de las partículas se deben controlar las condiciones y evaluar el perfil de estabilidad. En caso que se presente un problema, el preformulador tiene la responsabilidad de tomar debida nota de él y tratar de resolverlo antes de que la sustancia química llegue al farmacéutico que hace formulación.

La absorción gastrointestinal de una droga de escasa solubilidad puede ser afectada por la distribución del tamaño de las partículas. Si la velocidad de disolución de la droga es menor que la velocidad de difusión hasta el sitio de absorción y que la velocidad de absorción propiamente dicha, el tamaño de las partículas de la droga reviste gran importancia. Las partículas de menor tamaño deberían aumentar la velocidad de disolución y de ese modo acrecentar la velocidad de absorción gastrointestinal. Una de

las primeras observaciones de este fenómeno se efectuó con la sulfadiazina. La determinación de los niveles sanguíneos demostraron que la droga en suspensión con partículas de 1 a 3 µm se absorbía en forma más rápida y eficiente que una suspensión que contuviese partículas siete veces más grandes. Los máximos niveles sanguíneos fueron aproximadamente un 40% más altos y se observaron dos horas antes. La mayor biodisponibilidad asociada con la reducción del tamaño de las partículas también se observó con la griseofulvina. El grado de absorción de una dosis oral aumentó 2,5 veces cuando la superficie aumentó aproximadamente 6 veces. La griseofulvina micronizada posibilita una reducción de la dosis en el orden del 50% para obtener una respuesta clínica satisfactoria.

Por otra parte, se observó que en el caso de la nitrofurantoina existía un tamaño óptimo de las partículas que minimizaba los efectos colaterales sin afectar la respuesta terapéutica. En realidad existe un producto comercial disponible que contiene partículas grandes. En el caso del cloramfenicol, el tamaño de las partículas virtualmente no ejerce ningún efecto sobre la absorción total pero afecta en forma significativa la velocidad de aparición de los niveles sanguíneos máximos del fármaco. Después de la administración de partículas de 50 µm así como de partículas de 200 µm se observaron niveles sanguíneos máximos en el curso de 1 hora; con partículas de 400 µm los niveles máximos se observaron en 2 horas; con partículas de 800 µm produjeron niveles máximos a las 3 horas. Las cuatro preparaciones se asociaron con la misma disponibilidad fisiológica, lo que implica que la absorción del cloramfenicol es uniforme en un segmento significativo del tracto intestinal.

La reducción del tamaño de las partículas también puede originar respuestas adversas. Por ejemplo, las partículas finas de la prodroga carbonato tricloroetilo resultaron más tóxicas en los ratones que las partículas regulares y grandes.³ El aumento de la superficie para las drogas hidrosolubles y posiblemente para las drogas básicas débiles aparentemente reviste escasa importancia. La absorción de bases débiles por lo general está limitada por la velocidad del tiempo de vaciamiento gástrico más que por la disolución. Como lo mencionamos antes, el tamaño de las partículas es importante solamente cuando el proceso de absorción es limitado por la velocidad de disolución en los líquidos gastrointestinales.

El comentario previo consideró el efecto del tamaño de las partículas de la droga y su relación con la formulación. El tamaño de las partículas de los componentes inertes merece cierta consideración. Cuando el interés se centra en el tamaño de las partículas deben evaluarse todos los componentes utilizados en la preparación de la forma farmacéutica y deben efectuarse algunas recomendaciones relativas a su control antes del desarrollo en gran escala de una forma farmacéutica. Se recomienda firmemente determinar, optimizar, monitorear y controlar el tamaño

de las partículas y su distribución en aquellos casos en los que corresponda, sobre todo durante los primeros estudios de preformulación, en los que se adoptan decisiones relativas a la forma farmacéutica apropiada. Los métodos más comunes para determinar el tamaño de las partículas de los polvos utilizados en la industria farmacéutica consisten en tamizado, microscopía, sedimentación y rastreo de corriente.

Tamizado. El tamizado probablemente represente uno de los métodos más antiguos para determinar el tamaño de las partículas y aún se utiliza con frecuencia para establecer la distribución del tamaño de los polvos dentro del tamaño de malla 325 (44 µm) y más. Estos datos generalmente sirven como una guía aproximada para la evaluación de materias primas y determinar la necesidad de molerlos. Las desventajas básicas del análisis por tamizado consisten en el gran tamaño de muestra requerida y la tendencia a la obstrucción de los tamices debido a la carga estática o a la obstrucción mecánica. Las ventajas del método consisten en la simplicidad, el bajo costo y las escasas exigencias de pericia por parte del operador.

Microscopía. La microscopía es el método universal más aceptado y directo para determinar la distribución del tamaño de las partículas de los polvos dentro del espectro de subtamizado, pero este método es engorroso e insume tiempo. La preparación del portaobjeto para el conteo de partículas es importante debido a que la muestra debe representar la distribución del tamaño de las partículas de la muestra a granel. Se recomiendan cuidados especiales para obtener una muestra verdaderamente representativa de la sustancia química a granel. La técnica del cono y el fraccionamiento en cuartos por lo general arroja una muestra satisfactoria. La muestra debe estar adecuadamente suspendida, dispersada y mezclada completamente en un líquido con un índice de refracción diferente del de las partículas evaluadas. Una muestra representativa se monta en un portaobjeto con una grilla calibrada. Para el recuento se seleccionan campos elegidos al azar en el portaobjeto y se determina el tamaño y la cantidad de partículas. Es necesario contar entre 500 y 1.000 partículas para lograr un análisis válido de los datos estadísticos.

La utilidad del microscopio se incrementó significativamente con el advenimiento de los sistemas de análisis computarizados. Estos sistemas permiten al operador observar las partículas en el campo microscópico, considerar los factores relacionados con la configuración de las partículas durante la medición, discriminar entre las partículas de la droga y de los excipientes y eliminar el sesgo del observador durante las determinaciones microscópicas. Además, los sistemas computarizados permiten efectuar sofisticados análisis estadísticos en forma automática, lo que elimina la necesidad de tabulaciones y cálculos manuales. Los sistemas de análisis de imágenes computarizados pueden ser convalidados en forma completa y utilizados con drogas puras o en presencia de excipientes.

Sedimentación. Las técnicas de sedimentación se basan según la velocidad de caída de las partículas de acuerdo con su tamaño. Se aplica la ecuación de Stokes (véase pág. 407) que describe una relación entre la velocidad a la cual una partícula sedimenta en un medio líquido y el tamaño de esa partícula. Si bien la ecuación se basa en partículas de configuración esférica, también se utiliza ampliamente para determinar la distribución del peso y el tamaño de partículas de configuración irregular. Los datos obtenidos mediante este procedimiento por lo general son confiables; sin embargo, los resultados pueden no ser compatibles con los derivados por otros métodos debido a las limitaciones del factor configuración.

El método de pipeta de Andreasen es el que se utiliza con mayor frecuencia para los estudios de sedimentación. Se extraen volúmenes exactos en los tiempos predeterminados y a una profundidad líquida especificada. El líquido se evapora y se pesa el residuo de polvo. Los datos se utilizan en la ecuación de Stokes y se calcula la distribución del peso y el tamaño. Este método requiere adoptar ciertas precauciones. Para obtener resultados constantes es necesario lograr la dispersión adecuada, un muestreo sistemático, el control de la temperatura del medio de suspensión y una concentración apropiada.

Rastreo de corriente. El rastreo de corriente es una técnica que se basa en el pasaje de una suspensión líquida a través de una zona sensora en la que las partículas individuales son medidas, contadas y tabuladas electrónicamente. La gran ventaja de esta técnica consiste en que los datos pueden generarse en lapsos relativamente breves con un grado razonable de exactitud. Este método permite el conteo de miles de partículas en el curso de segundos para determinar la curva de distribución de tamaños. Los datos se expresan en cantidad de partículas por intervalo de clase y pueden expresarse matemáticamente como el diámetro medio aritmético y graficarse en la forma correspondiente. La figura 83-2 ilustra el gráfico de datos típicos obtenidos para el Material de Referencia Estándar NBS N° 1003.

El contador Coulter y el contador HIAC se utilizan ampliamente para el análisis del tamaño de las partículas en la industria farmacéutica. Estos métodos pueden utilizarse con mucha eficiencia en el seguimiento del aumento de los cristales en suspensión. La figura 83-3 ilustra el cambio de tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de Forma I de una droga experimental. Se observó que el crecimiento o aumento de las partículas disminuye significativamente después de las 6 horas. La microfotografía ilustrada en la figura 83-4 describe el incremento significativo del tamaño de las partículas después de las 6 horas. El tratamiento ulterior de los datos como revela la figura 83-5 permite establecer velocidades de crecimiento para las partículas suspendidas. La simple lectura de las intersecciones a nivel de la sobredimensión del 1, 2 o 3% y la relación de este aumento del diámetro con el tiempo per-

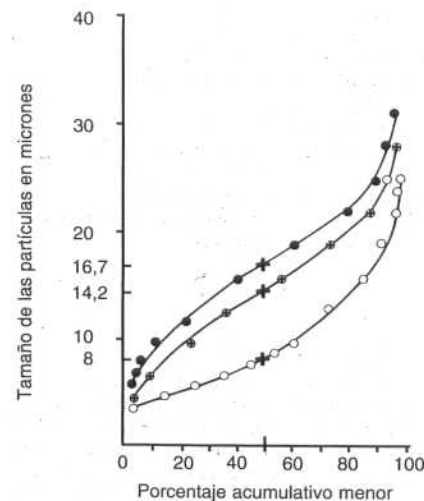


Fig. 83-2. Distribución del tamaño de las partículas de cuentas de vidrio NBS (Material de referencia Estándar N° 1003) expresada en términos de ○ = cantidad de partículas; ● = peso de las partículas; ⊗ = superficie de las partículas.

mite calcular la velocidad de crecimiento de las partículas en una suspensión. Esta correlación se ilustra en la figura 83-6.

Dispersión de la luz. Los métodos de dispersión de luz por lo general son rápidos, baratos y generan escasos artificios. Usualmente estos métodos se basan en la medición de la difracción luminosa desde partículas en suspensión sin formar una imagen de las partículas sobre un detector. Una unidad típica consiste en el evaluador del tamaño de las partículas por difracción con rayo láser (*Malvern*). En este sistema una dispersión líquida de partículas fluye a través de un rayo de luz láser. La luz dispersada por las partículas y la luz restante no dispersada inciden sobre una lente receptora que determina un patrón de difracción de la luz dispersada. Esta luz y la no dispersada se combinan en detectores de manera que pueda monitorearse el poder lumínico total y determinar la concentración del volumen de muestra. Cada partícula dispersa la luz en un ángulo de dispersión preferencial relacionado con su diámetro. El detector posee un impulso electrónico que permite deducir mediante una computadora la distribución del volumen-tamaño que da lugar a las características de dispersión observadas. Los resultados también pueden transformarse en la superficie o la distribución numérica equivalentes. Véanse también los capítulos 21 y 33.

Efecto de partición

Si se agrega un exceso de líquido o sólido a una mezcla de dos líquidos no miscibles, estos elementos

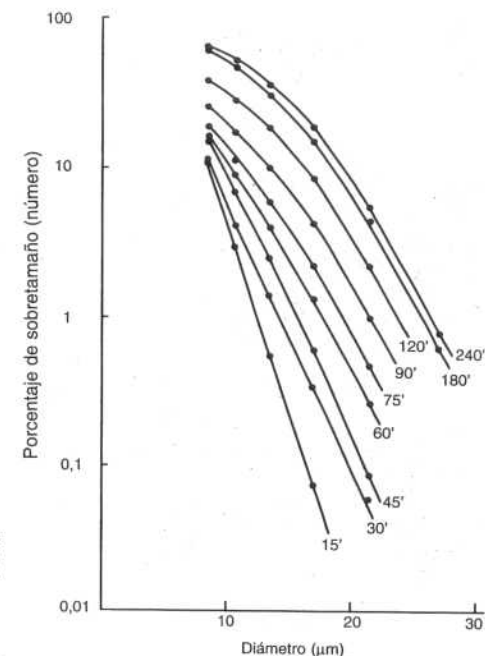


Fig. 83-3. Cambio del tamaño de las partículas en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

se distribuirán entre las dos fases de manera que ambas lleguen a la saturación. Si la sustancia se agrega a los solventes no miscibles en una cantidad insuficiente como para saturar las soluciones de todos modos seguirá distribuyéndose entre las dos fases en una relación de concentraciones definidas. Si C_1 y C_2 son las concentraciones de equilibrio de las sustancias en el disolvente 1 y el disolvente 2, la expresión de equilibrio será la siguiente:

$$\frac{C_1}{C_2} = k \quad (2)$$

La constante de equilibrio k se conoce con el nombre de cociente de distribución o coeficiente de partición. Desde una perspectiva biológica, para que ocurra una respuesta farmacológica es necesario que la molécula de la droga atraviese una membrana biológica. La membrana, compuesta por materiales proteicos y lipídicos, actúa como una barrera lipofílica frente a la mayoría de las drogas. La resistencia de esta barrera al pasaje de drogas está relacionada con la naturaleza lipofílica de la molécula implicada. Véase el capítulo 41.

Conociendo el efecto de partición y la constante de disociación se puede estimar el sitio de absorción

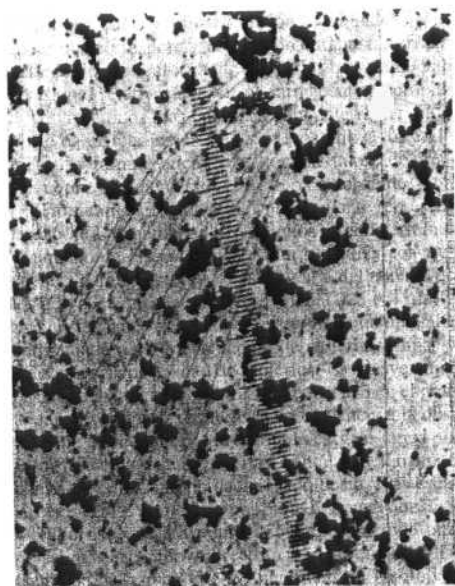
Forma I
Suspensión inicialForma I
Suspensión después de las 6 horas

Fig. 83-4. Microfotografías que ilustran el cambio de tamaño de los cristales para una suspensión de la Forma I de una droga experimental.

de una nueva entidad química. Si se presume que el pH gástrico oscila entre 1 y 3 y el del intestino delgado entre 5 y 8, en la mayoría de los casos las drogas ácidas (pK_a 3) se absorberán con mayor rapidez en el estómago, mientras que las drogas más básicas (pK_a 8) lo harán en el tracto intestinal. Sin embargo, existen excepciones. Algunos compuestos poseen bajos coeficientes de partición o se encuentran altamente ionizados dentro de la totalidad de espectro de pH fisiológico, pero de todos modos se asocian con un buen grado de biodisponibilidad.

Polimorfismo

Un polimorfo es una fase cristalina sólida de un compuesto dado resultante de la posibilidad de como mínimo dos ordenamientos distintos de las moléculas del compuesto en el estado sólido. La molécula propiamente dicha puede ser de distinta forma en ambos polimorfos, pero esta condición no es necesaria y, en realidad, ciertos cambios de forma conllevan a la formación de moléculas diferentes y por lo tanto no representan polimorfismos. Los isómeros geométricos o los tautómeros, aun cuando sean interconvertibles en forma reversible, no pueden ser considerados polimorfos, aunque pueden comportarse en forma muy similar y crear confusiones.

Un criterio seguro para la clasificación de un sistema como polimórfico es el siguiente: dos polimorfos mostrarán diferencias en la estructura de los cristales pero serán idénticos en los estados líquidos o de evaporación. Al igual que los polimorfos, los isómeros dinámicos funden a diferentes temperaturas pero arrojan productos fundidos de distinta composición. Con el curso del tiempo, cada uno de estos productos fundidos llega a una mezcla en equilibrio de los dos isómeros con composiciones dependientes de la temperatura. Algunos casos publicados de polimorfismo indudablemente representan isomerismo dinámico, dado que ambos sistemas se comportan en forma muy similar.

El polimorfismo es la capacidad de cualquier elemento o compuesto para cristalizar en la forma de más de una especie cristalina, por ejemplo, el carbón en la forma de diamante cúbico o grafito hexagonal. Los distintos polimorfismos de un compuesto dado en general son diferentes en estructura y propiedades como los cristales de dos compuestos distintos. La solubilidad, el punto de fusión, la densidad, la dureza, la forma de los cristales, las propiedades ópticas y eléctricas, la presión de vapor, la estabilidad, etc., varían según la forma polimórfica. En general debería ser posible obtener distintas formas cristalinas de una droga que muestre polimorfismo y de esa manera modificar las propiedades de ese compuesto. Para ello se requiere un conocimiento del comportamiento de los polimorfos. Existen numerosas revisiones relacionadas con el polimorfismo; además, en la bibliografía aparecen numerosas indicaciones de la importancia del polimorfismo en los productos farmacéuticos.

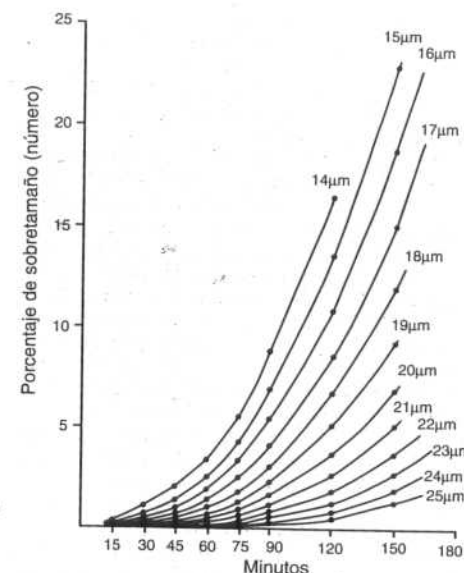


Fig. 83-5. Cambio en el recuento acumulativo en función del tiempo para una suspensión acuosa de la Forma I de una droga experimental.

céuticos. Se llevaron a cabo estudios extensivos de polimorfismo con esteroides, barbitúricos, antihistamínicos y sulfonamidas. La preformulación generalmente incluye estudios rigurosos para determinar la presencia de polimorfos en las nuevas drogas preparadas para las investigaciones preliminares en animales de experimentación. Algunos de los parámetros investigados en forma rutinaria consisten en la cantidad de polimorfos presentes, el grado relativo de estabilidad de los diversos polimorfos, la presencia de un estado vídrioso, la estabilización de las formas metaestables, los rangos de estabilidad térmica para cada polimorfo, las solubilidades, el método de preparación de cada forma, los efectos de la micronización o la preparación de tabletas y la interacción con los componentes de la formulación.

La tarea inicial del preformulador consiste en determinar si la sustancia química evaluada existe en más de una forma cristalina. Por lo general se utilizan los siguientes procedimientos para inducir la cristalización en forma metaestable:⁵

1. Fundir completamente una pequeña cantidad del compuesto en un portaobjeto y observar la solidificación entre polares cruzados. Si después de la congelación espontánea se produce una transformación espontánea o inducida por la siembra o el raspado, es probable que del compuesto existan como mínimo dos formas polimórficas. Es esencial prevenir la nucleación de la forma estable induciendo un superenfriamiento. Éste puede inducirse mediante el uso de

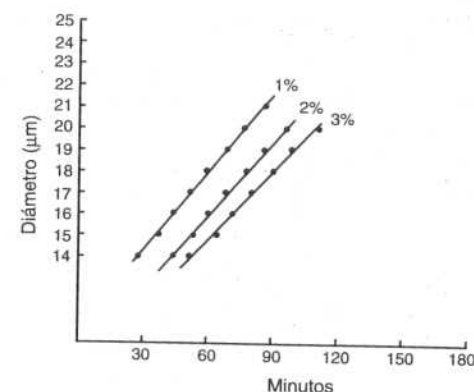


Fig. 83-6. Velocidad de crecimiento de la Forma I de una droga experimental en suspensión acuosa.

una muestra pequeña, manteniendo el fundido durante aproximadamente 30 segundos a aproximadamente 10°C por arriba del punto de fusión; separar en forma cuidadosa el compuesto evitando el shock físico antes de observarlo y enfriarlo con rapidez.

2. Calentar una muestra del compuesto sobre una placa caliente y observar si durante el calentamiento se produce una transformación sólido-sólido.

3. Sublimar una pequeña cantidad del compuesto e intentar inducir la transformación entre el sublimado y la muestra original mezclando ambos compuestos en una gota de solución saturada de uno de ellos. Si ambos son polimorfos, el más estable de los dos será insoluble y crecerá a expensas de la forma metaestable más soluble. Este proceso continuará hasta que la forma metaestable sea transformada completamente en la forma estable. Si las muestras no son polimorfos, una de ellas puede disolverse pero la otra no aumentará. Si ambas formas son idénticas no se observará ninguna modificación.

4. Mantener el exceso de compuesto en una pequeña cantidad de solvente cerca de su punto de fusión. Aislar el sólido suspendido. Es importante adoptar precauciones a fin de mantener la temperatura durante este paso. Evaluar el material aislado con una muestra original utilizando el procedimiento descrito antes en el paso 3.

5. Recristalizar el compuesto de la solución mediante enfriamiento rápido y observar una fracción del material precipitado suspendido en una gota del licor madre. La gota ulteriormente puede ser sembrada con el compuesto original para evaluar la transformación de fase de la solución. Si el precipitado es un polimorfo diferente debe observarse una transformación de fase en la solución.

Una vez establecida la presencia de polimorfismo se cuenta con procedimientos que permiten al preformulador preparar las diversas formas en mayores cantidades para una evaluación ulterior y adaptación para la incorporación en formas farmacéuticas.

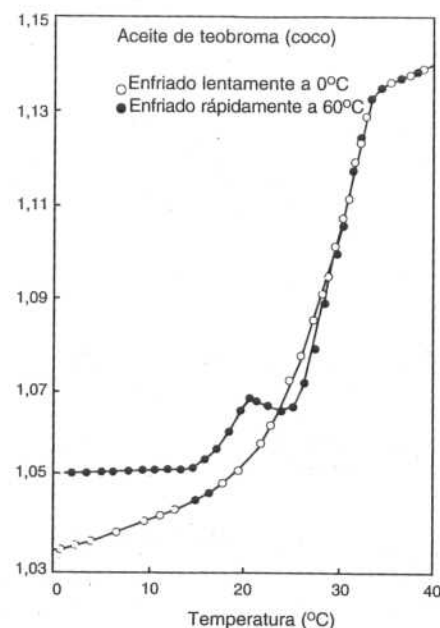


Fig. 83-7. Curvas dilatométricas; aceite de teobroma (coco) con enfriamiento lento y rápido.

Una vez demostrado que un compuesto existe en más de una forma cristalina se dispone de numerosas técnicas para identificar las distintas fases polimórficas presentes. Cada una de estas técnicas pueden ser adecuadas para identificar la fase, pero existe una combinación de métodos que permite aislar e identificar cada modificación cristalina. Para confirmar la presencia de más de una forma cristalina de un compuesto es recomendable identificar las modificaciones presentes mediante más de un método. El uso de un solo método para confirmar la presencia de polimorfos puede generar confusiones.

Microscopía. La cristalografía óptica se utiliza en la identificación de polimorfos. Los cristales existen en formas isotrópicas y anisotrópicas. Cuando se examinan los cristales isotrópicos, la velocidad de la luz es la misma en todas las direcciones, mientras que los cristales anisotrópicos se asocian con dos o tres velocidades lumínicas o índices de refracción diferentes. Este método requiere el servicio de un cristalógrafo con experiencia. Los sistemas de registro con video posibilitaron grabar los eventos visualizados durante el calentamiento y el enfriamiento, lo que proporciona un registro permanente que puede ser examinado en forma repetida.

Métodos en platina caliente. El microscopio de polarización, equipado con una platina caliente o fría, es sumamente útil para la investigación de polimorfos. Un observa-

dor experimentado puede determinar rápidamente si existen polimorfos: el grado de estabilidad de las formas metaestables; las temperaturas de transición y los puntos de fusión; los índices de transición en diversas condiciones térmicas y físicas, y establecer si el polimorfismo es una vía hacia una forma de dosificación óptima.

Difracción de polvo con rayos X. Los materiales cristalinos en forma de polvo dan patrones de difracción con rayos X característicos que consisten en picos en ciertas posiciones y con intensidades variables. Cada patrón cristalino es característico para un polimorfo determinado. Este método posee la ventaja con respecto a otras técnicas de identificación en que la muestra se examina en la forma en la que es presentada. Se recomiendan precauciones para reducir y mantener el control del tamaño de las partículas. Se requiere una muestra muy pequeña y el método es no destructivo. Este método fue utilizado por varios investigadores para identificar polimorfos en sustancias farmacéuticas.

Espectroscopia infrarroja. Este procedimiento es útil para la identificación de los polimorfos. Deben utilizarse muestras sólidas, dado que los polimorfos de un compuesto presentan espectros idénticos en solución. La técnica puede utilizarse para la identificación cualitativa y cuantitativa.

Métodos térmicos. Se utilizaron las técnicas de calorimetría de rastreo diferencial y el análisis térmico diferencial para la identificación de polimorfos. En ambos métodos, la pérdida o la ganancia de calor resultante de transiciones físicas o químicas que se producen en una misma muestra se registran en función de la temperatura a medida que la sustancia es calentada con una velocidad uniforme. Las transiciones de las fases producen cambios entálpicos, endotérmicos y exotérmicos. Por ejemplo, la fusión, la sublimación, la transición sólido-sólido y la pérdida de agua generalmente provocan efectos endotérmicos, mientras que la cristalización produce efectos exotérmicos. El análisis térmico permite calcular los parámetros termodinámicos para los sistemas evaluados. Es posible obtener calores de fusión y determinar el índice de conversión de los polimorfos.

Dilatometría. La dilatometría mide el cambio de volumen causado por efectos térmicos o químicos. Ravin y Higuichi⁶ utilizaron la dilatometría para seguir el comportamiento de fusión del aceite de teobroma (cacao) a través de la determinación de su volumen específico rápidamente calentado y enfriado en función del aumento de la temperatura. La presencia de la forma metaestable se expresó por una contracción en el rango de la temperatura de 20 a 24°C. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-7. La dilatometría es un método sumamente impreciso, muy engorroso e insume mucho tiempo. La dilatometría no se utiliza en forma generalizada.

El polimorfismo a veces se estudia mediante resonancia magnética con protones, resonancia magnética nuclear y microscopía electrónica.

Los polimorfos pueden clasificarse en uno de dos tipos: 1) *enantiotrópico*: una forma polimórfica puede convertirse reversible en otra a través de una modificación de la temperatura o la presión, por ejemplo, el azufre y 2) *monotrópico*: una forma polimórfica es inestable en cualquier condición de tempera-

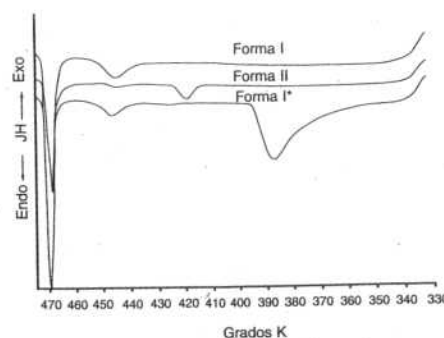


Fig. 83-8. Termogramas para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

tura y presión, por ejemplo, estearatos de glicerilo. En condiciones dadas de temperatura y presión solamente una forma polimórfica será termodinámicamente estable. Sin embargo, pueden existir otras formas metaestables en las mismas condiciones. Estas formas metaestables se convertirán en estructuras de cristales estables con el transcurso del tiempo. La primera indicación de la importancia de una transformación polimórfica en un sistema farmacéutico se observó con la novobiocina. Se notó que la forma amorfa de novobiocina se absorbía bien; sin embargo, cuando el compuesto era preparado en suspensión se observaba una reversión de la forma metaestable en una forma cristalina más estable que determinaba una absorción deficiente.

Una vez determinado que una droga existe en más de una forma cristalina es necesario establecer las condiciones en las cuales puede producirse cada una de esas formas. De este modo será posible mantener condiciones de cristalización adecuadas en los diferentes lotes para garantizar una materia prima uniforme y aceptable. El disolvente de recristalización, la velocidad de cristalización y otros factores pueden determinar que predomine una forma de cristal. Durante la investigación preliminar para establecer estas condiciones es necesario monitorear las formas preparadas. Por ejemplo, durante los trabajos preliminares con un derivado del indol se utilizaron métodos tales como colorimetría con rastreo diferencial, análisis con rayos X y análisis infrarrojo para establecer la presencia de polimorfos y determinar que la preparación de estos compuestos podía llevarse a cabo en forma satisfactoria. Las figuras 83-8, 83-9 y 83-10 ilustran los datos respectivos para arribar a esta conclusión. Cuando se muestra la presencia de polimorfos deben planificarse trabajos experimentales para determinar si las propiedades difieren o no en magnitud suficiente como para alterar el comportamiento farmacéutico o biológico.

Las pruebas de disolución pueden utilizarse en una fase inicial para revelar diferencias en las solubilidades de equilibrio aparentes siempre que se utilice

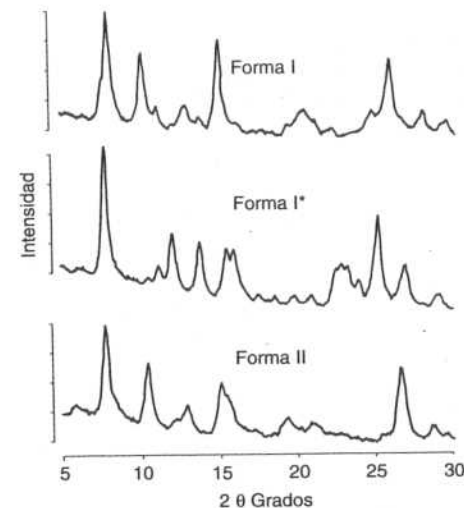


Fig. 83-9. Difractogramas de rayos X para las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

un sistema de disolventes discriminativos. La figura 83-11 ilustra los datos de disolución para dos polimorfos de un derivado indólico que demostraron una disolución similar en el medio utilizado; sin embargo, cuando se utilizó un medio de disolución discriminativo se logró demostrar diferencias en sus características de disolución. Este fenómeno se ilustra en la figura 83-12. A partir de los datos presentados para el derivado indólico, se llegó a la conclusión de que no existirían diferencias apreciables en la disponibilidad de las dos formas si se administraran por

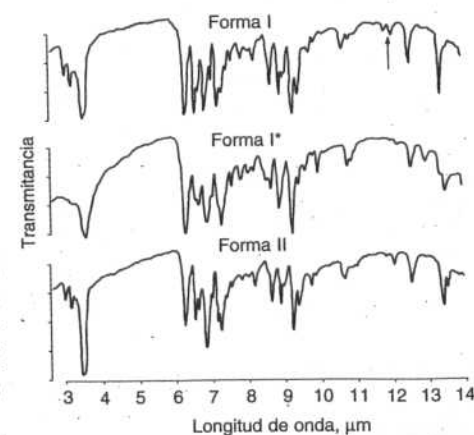


Fig. 83-10. Espectros infrarrojos de las Formas I, I* y II de SK&F 30097.

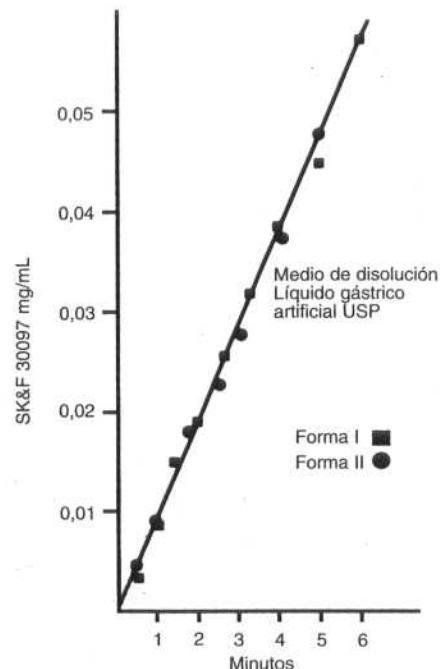


Fig. 83-11. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en el líquido gástrico artificial.

vía oral en una forma farmacéutica sólida. Pruebas ulteriores en animales de experimentación confirmaron esta conclusión. La ecuación de Nernst relaciona el aumento de la velocidad de concentración con la estabilidad de un sólido en disolución y se expresa de la siguiente manera:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} (C_s - C_t) \quad (3)$$

en donde A es el área de la interfase de disolución del sólido, D es el coeficiente de difusión del soluto en el disolvente, V es el volumen del disolvente, h es el espesor de la capa de difusión y C_s y C_t representan la concentración del soluto en condiciones de saturación en el tiempo t , respectivamente. La ecuación se reduce a:

$$\frac{dc}{dt} = \frac{AD}{Vh} C_s \quad (4)$$

para las condiciones experimentales en donde $C_s > C_t$. Dado que D es una propiedad de la molécula de soluto y del disolvente, este parámetro es independiente de la forma en estado sólido. Las condiciones experimentales pueden ser seleccionadas de manera que A , V y h se mantengan constantes para medir las

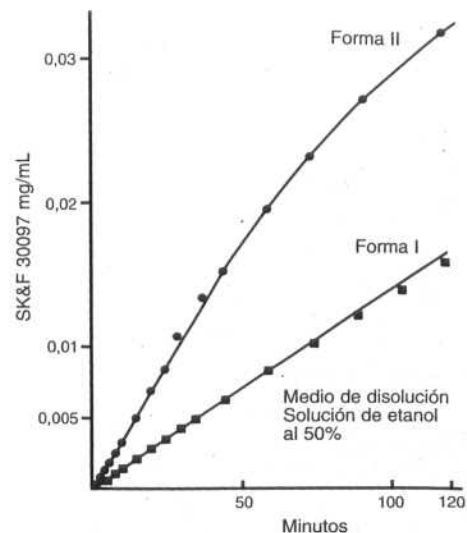


Fig. 83-12. Comportamiento de disolución de las Formas I y II de SK&F 30097 en una solución de etanol al 50%.

velocidades de disolución de las distintas formas polimórficas. Entonces, la velocidad de disolución es directamente proporcional a C_s ; la solubilidad de saturación y las diferencias en la solubilidad puede relacionarse con sus energías libres.

Se determinó el comportamiento de solubilidad y disolución de varios polimorfos del palmitato de cloramfenicol. Las figuras 83-13 y 83-14 ilustran los datos obtenidos a diversas temperaturas. El comportamiento de disolución muestra que los máximos valores obtenidos representaron buenas aproximaciones de la solubilidad de las diversas formas. En consecuencia, la obtención de datos a diversas temperaturas permitiría calcular las cantidades termodinámicas implicadas en la transición de la forma metaestable a la forma estable. En la figura 83-15 se ilustra un gráfico en el que se relacionan los datos de solubilidad en función de la temperatura en un trazado típico de van't Hoff. La relación en línea recta permite calcular los calores de la solución para las diversas formas y además, por extrapolación, determinar un valor aproximado de la temperatura de transición para las distintas formas. Estos valores se encuentran en el cuadro 83-1.⁷

A temperatura y presión constantes, pueden calcularse las diferencias de energía libre entre los polimorfos mediante la siguiente fórmula:

$$\Delta G_t = RT \ln \frac{C_s \text{ Polimorfo A}}{C_s \text{ Polimorfo B}} \quad (5)$$

Esta ecuación relaciona la solubilidad, C_s , de las formas polimórficas a una temperatura dada, T , con

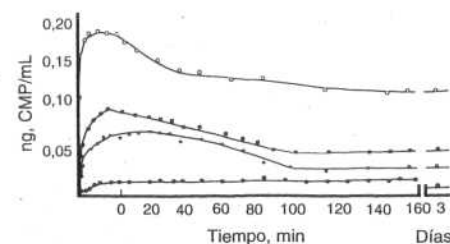


Fig. 83-13. Curvas de disolución del polimorfo C del palmitato de cloramfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y en agua a 30°C, 20°C, 15°C y 6°C. Símbolos: 30°C, ○—○; 20°C, ■—■; 15°C, △—△; 6°C, ●—●.

las diferencias de energía libre, ΔG_t . El cuadro 83-1 también incluye las diferencias de energía libre calculadas para los polimorfos. Los cambios de entalpía también pueden determinarse para las diversas transiciones mediante la sustracción del calor de solución derivado de la forma estable del de la forma metaestable. Además, en presencia de una temperatura dada T , la entropía para la transición de polimorfos puede evaluarse mediante la siguiente relación:

$$\Delta S_t = \frac{\Delta H_{B \rightarrow A} - \Delta G_t}{T} \quad (6)$$

Los valores calculados para las transiciones también se encuentran en el cuadro 83-1. En presencia de la temperatura de transición, ΔG_t es igual a cero y es posible calcular la entropía ignorando el término energía libre en la ecuación 6.

Las relaciones termodinámicas comentadas parten de la premisa de que se cumple la ley de Henry. El conocimiento de estas relaciones termodinámicas permite al preformulador seleccionar en forma más racional la forma polimórfica más energética de la droga investigada para estudios farmacológicos ulteriores y además contar con una evaluación preliminar de su probable estabilidad.

Cuando un grupo de preformulación investiga de manera inadecuada formas polimórficas de una droga pueden surgir problemas durante la etapa de desarrollo. El crecimiento de cristales en suspensiones

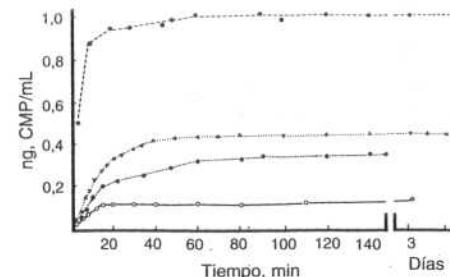


Fig. 83-14. Curvas de disolución de los polimorfos A y B del palmitato de cloramfenicol en alcohol *t*-butílico al 35% y en agua a 30°C y 38°C. Símbolos: polimorfo A, 30°C, ○—○; polimorfo B, 30°C, △—△; polimorfo A, 38°C, ●—●; polimorfo B, 38°C, ■—■.

asociadas con alteraciones en la uniformidad, el aspecto o la biodisponibilidad; las transformaciones producidas durante la molienda o la granulación que alteran las características físicas y biológicas; una respuesta farmacológica inadecuada, y la estabilidad química deficiente representan problemas típicos que pueden ponerse de manifiesto después.

Solubilidad

Cuando se manejan nuevas drogas es sumamente importante conocer algo acerca de sus características de solubilidad, especialmente en sistemas acuosos, dado que estos compuestos pueden tener alguna solubilidad acuosa insuficiente para inducir una respuesta terapéutica. Además, la información de la solubilidad es esencial para el desarrollo de un método de prueba discriminativo para la solución. Cuando una droga tiene una solubilidad acuosa menor de 1 mg/mL dentro del rango de pH fisiológico (1 a 7) puede existir un problema de biodisponibilidad y deben iniciarse estudios de preformulación para minimizar este inconveniente. La solubilidad de equilibrio de la droga debería determinarse en un disolvente o sistema de disolvente que no ejerza ningún efecto tóxico en el animal de experimentación. Para ello se coloca un exceso de droga en un frasco junto con el solvente. El frasco se agita a temperatura constante y la cantidad

Cuadro 83-1. Valores termodinámicos calculados para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol⁷

Polimorfo	Temperatura de transición (°C) a la forma A	Calor de la solución, kcal/mol	ΔG_t , cal/mol ^a	ΔS_{303} , esu	ΔS_{trans} , esu ^a
A	—	21,8	—	—	—
B	88	15,4	-774	-18	-17
C	50	17,2	-465	-13	-14

^a Calculado para la conversión al polimorfo A.

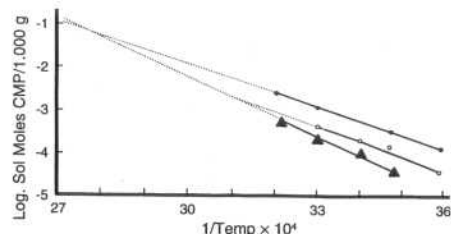


Fig. 83-15. Diagrama tipo van't Hoff para los polimorfos A, B y C del palmitato de cloramfenicol. Claves: polimorfos A ▲; B ● y C ○.

de droga se determina periódicamente mediante el análisis del líquido sobrenadante. El equilibrio no se logra hasta que se obtenga el mismo resultado en por lo menos dos muestras seguidas. La experiencia con las determinaciones de la solubilidad indicaría que el equilibrio generalmente se obtiene después de agitar el recipiente durante aproximadamente 24 horas. Las determinaciones de solubilidad pueden conducirse a diversas temperaturas, dado que los productos farmacéuticos resultantes en última instancia estarán sujetos a amplias variaciones de la temperatura.

Si la solubilidad de la droga es menor que la concentración necesaria para la dosis recomendada deben adoptarse medidas para aumentar su solubilidad. El enfoque adoptado generalmente dependerá de la naturaleza química de la droga y del tipo de producto deseado. Si la droga es ácida o básica su solubilidad puede ser afectada por el pH. Mediante la aplicación de la Ley de Acción de Masas es posible predecir la solubilidad de las drogas ácidas y básicas débiles en función del pH con un grado considerable de precisión utilizando las siguientes ecuaciones para las drogas ácidas y básicas débiles:

$$\text{Ácido débil} \quad S_i = K_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad \text{Base débil} \quad S_i = K_s \left(1 + \frac{[H^+]}{K_a} \right) \quad (7)$$

Existen muchas drogas para las cuales el ajuste de pH no representa un medio apropiado para lograr la solución. Las drogas muy débilmente ácidas o básicas pueden requerir un pH que se encuentre por fuera del espectro fisiológico tolerable aceptado lo que suele provocar problemas de estabilidad con los componentes de la formulación. Por ejemplo, un indol experimental se asoció con una solubilidad de equilibrio a un pH 1,2 de aproximadamente 50 mg/mL. Sin embargo, cuando el pH de este sistema se aumentó a 2, la solubilidad disminuyó a menos de 0,1 mg/mL. En casos como éste, o con no electrolitos, es necesario recurrir a otros medios para lograr una mejor solubilidad.

Se utilizaron sistemas de codisolventes con eficiencia considerable para lograr solubilidad en el ca-

so de drogas poco solubles en estudio. En este aspecto se obtuvieron resultados ampliamente exitosos con propilenglicol, glicerina, sorbitol y polietilenglicoles. Estas sustancias resultaron muy útiles y por lo general aceptables para mejorar la solubilidad. En un artículo de revisión publicado por Spiegel y Noseworthy se citaron otros solventes, tales como el gliceril formal, el glucofurol, el carbonato de etilo, el lactato de etilo y la dimetilacetamida;⁸ sin embargo, cabe señalar que, salvo la posible excepción de la dimetilacetamida, estos solventes no fueron utilizados en productos orales y su aceptabilidad es dudosa. La cantidad de excipientes disponibles para mejorar la solubilidad es limitada, pero la frecuencia de su uso es relativamente elevada. La solubilización de una nueva droga puede aumentar su disponibilidad. Por ejemplo, la administración de un triacinoindol en una solución al 0,02% se asoció con una respuesta de actividad antiviral equivalente a la de una suspensión al 2,5%. La información obtenida en una fase temprana de la etapa de preformulación puede conducir a una mejoría del régimen posológico y permitir una estimación más precisa de la dosis efectiva.

Los codisolventes generalmente cumplen un doble propósito en numerosos productos farmacéuticos líquidos. Estas sustancias no solamente favorecen la solubilidad de la droga sino que también aumentan la solubilidad de los componentes agregados al producto para mejorar el sabor. En condiciones ideales, cuando se determina la proporción adecuada de codisolventes para lograr la concentración deseada se recomienda efectivizar la solución en la concentración deseada y luego colocarla a una temperatura de 5°C hasta que alcance el equilibrio. Si en estas condiciones se produce la precipitación puede ser necesario alterar la proporción de codisolventes.

Se generalizó el uso de surfactantes de diversos tipos (no iónicos, catiónicos o aniónicos) como agentes solubilizantes para sustancias medicinales (véase el capítulo 19 para ejemplos de usos específicos). La figura 83-16 ilustra el efecto del Tritón WR-1339 en la solubilización de diversos esteroides.⁹ En la figura 83-17 se observan los efectos de un surfactante aniónico, un surfactante catiónico y un surfactante no iónico sobre la solubilidad de un compuesto antianginoso evaluado para posibles ensayos clínicos. Estos datos pueden guiar a los investigadores en la selección de agentes solubilizantes para su uso en preparaciones a estudiar en seres humanos, pero debe subrayarse que la aceptabilidad de un agente solubilizante dado depende también de otros factores que determinan su idoneidad para el uso previsto. Por ejemplo, se sabe que los surfactantes interactúan con algunos conservadores y en consecuencia reducen la acción preservadora; por este motivo, el científico que hace la preformulación invariablemente debe recomendar algún tipo de prueba biológica para demostrar que la actividad de la droga en estudio no disminuye cuando se la solubiliza con un surfactante.

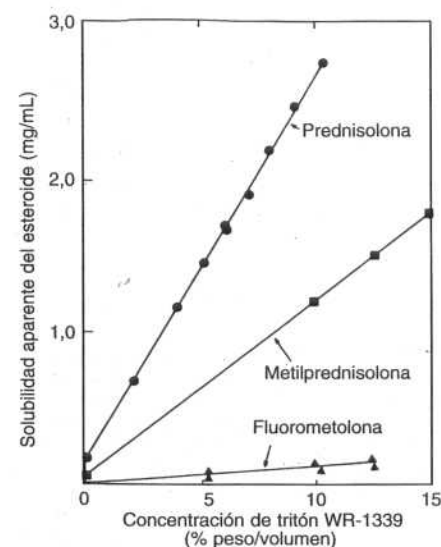


Fig. 83-16. Efecto de concentraciones variables de tritón WR-1339 en agua sobre la solubilidad de algunos esteroides antiinflamatorios.⁷

En ocasiones puede recurrirse a los fenómenos de complejación para mejorar las características de solubilidad. Sin embargo, el grado de asociación y la magnitud de aumento de la solubilidad generalmente no son adecuados para su uso en productos farmacéuticos. Además, varios agentes formadores de complejos ejercen actividad fisiológica. El ejemplo más notable de la utilidad de los complejos para incrementar la solubilidad es el complejo PVP-yodo. A veces puede recurrirse a la hidrotropía para incrementar la solubilidad. En repetidas ocasiones se utilizaron con éxito altas concentraciones de urea, salicilatos y xantinas. También en estos casos el aumento de la solubilidad normalmente observado no es adecuado para su uso en productos farmacéuticos.

Formación de sales

Los agentes formadores de sales a menudo son seleccionados en forma empírica por el químico farmacéutico, principalmente sobre la base del costo de las materias primas, la facilidad de recrystalización y el rendimiento porcentual. Lamentablemente no se cuenta con un método confiable para predecir la influencia de una especie de sal particular sobre el comportamiento del compuesto original en las formas farmacéuticas. Además, aun cuando se hayan preparado muchas sales del compuesto básico, no se cuenta con técnicas de selección efectivas que faciliten la tarea del farmacéutico de selección de una sal. Las principales consideraciones que afectan la selec-

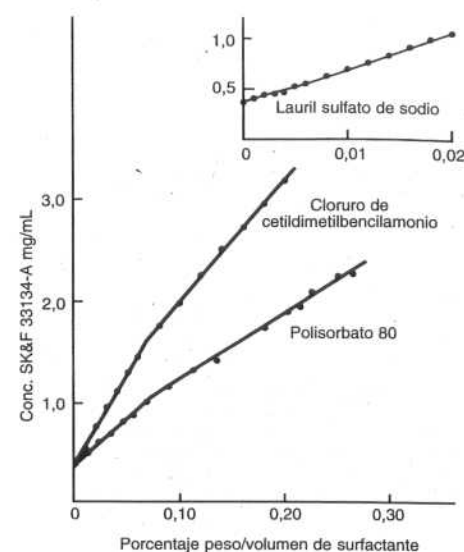


Fig. 83-17. Efectos de la concentración de surfactante sobre la solubilidad del SK&F 33-134-A.

ción de una sal son la estabilidad física y química, la higroscopicidad, el grado de flujo y la solubilidad.

La cantidad de formas salinas disponibles para el químico es amplia. El cuadro 83-2 enumera los cationes y los aniones presentes en las sales de productos farmacéuticos aprobadas por la FDA y disponibles en el mercado.¹⁰ Los clorhidratos monopróticos representaron la elección más frecuente entre los radicales formadores de sales aniónicas disponibles, mientras que el catión predominante fue el sodio. Durante la evaluación de preformulación es sumamente importante establecer que la forma de sal seleccionada posea propiedades que minimicen los problemas durante el desarrollo de las formas farmacéuticas. Dado que los estudios de toxicidad por lo general comienzan poco tiempo después de que un compuesto haya sido designado para nuevos estudios en el ser humano, es importante que la forma de sal elegida haya sido debidamente evaluada para establecer si sus propiedades son las adecuadas.

— Dado que la estabilidad física y química son esenciales para cualquier producto farmacéutico, es imprescindible que el preformulador evalúe ambos parámetros. La determinación sistemática de la estabilidad térmica, de la estabilidad de la solución (en presencia de diversos valores de pH) y la sensibilidad a la luz de la droga proporcionan datos muy importantes para la selección del derivado más apropiado. Los estudios por lo general comienzan en una fase temprana para identificar problemas potenciales. Las muestras de las sales en cuestión por lo general se evalúan en condi-

Cuadro 83-2. Sales aprobadas por la FDA para su comercialización

Anión	Porcentaje ^a	Anión	Porcentaje ^a
Acetato	1,26	Hidroxinaftoato	0,25
Bencenosulfonato	0,25	Isotionato	0,88
Benzoato	0,51	Lactato	0,76
Bicarbonato	0,13	Lactobionato	0,13
Bitartrato	0,63	Malato	0,13
Bromhidrato	1,90	Maleato	3,03
Bromuro	4,68	Mandelato	0,38
Camsilato ^b	0,25	Mesilato	2,02
Carbonato	0,38	Metilbromuro	0,76
Citrato	3,03	Metilnitrito	0,38
Clorhidrato	42,98	Metilsulfato	0,88
Cloruro	4,17	Mucato	0,13
Diclorhidrato	0,51	Napsilato	0,25
Edetato	0,25	Nitrato	0,64
Edetato de calcio	0,25	Pamoato (embonato)	1,01
Edisilato ^c	0,38	Pantotenato	0,25
Esilato ^d	0,13	Poligalacturonato	0,13
Estearato	0,25	Salicilato	0,88
Estolato ^e	0,13	Subacetato	0,38
Fosfato/difosfato	3,16	Succinato	0,38
Fumarato	0,25	Sulfato	7,46
Gluceptato ^f	0,18	Tanato	0,88
Glucilarsanilato ^g	0,13	Tartrato	3,54
Gluconato	0,51	Teocato ^h	0,13
Glutamato	0,25	Trietioduro	0,13
Hexilresorcinato	0,13	Yoduro	2,02
Hidrabamina ^h	0,25		

Catión	Porcentaje ^a	Catión	Porcentaje
Orgánico:		Metálico:	
Benzatina ^a	0,66	Aluminio	0,66
Cloroprocaina	0,33	Calcio	10,49
Colina	0,33	Cinc	2,95
Dietanolamina	0,98	Litio	1,64
Etilenediamina	0,66	Magnesio	1,31
Meglumina ⁱ	2,29	Potasio	10,82
Procaina	0,66	Sodio	61,97

^a El porcentaje se basa en la cantidad total de sales aniónicas o catiónicas en uso durante el año de 1974. ^b Canforsulfonato. ^c 1,2-Etanodisulfonato. ^d Lauril sulfato. ^e Etanosulfonato. ^f Glucoheptonato. ^g p-Glucolamidifenilarsonato. ^h N,N'-Di(deshidroabietil)etilendiamina. ⁱ 2-Hidroxi-etanosulfonato. ^j 8-Cloroteofilinato. ^k N,N'-Dibenciletilendiamina. ^l Metilglucamina.

ciones exageradas de calor y luz en presencia y en ausencia de humedad, y ulteriormente se analizan para determinar el grado de descomposición. En muchos casos puede no disponerse de métodos analíticos que indiquen la estabilidad. En estos casos es necesario recurrir a la cromatografía en capa delgada para establecer una evaluación cualitativa de la estabilidad. Simultáneamente, las muestras se colocan en condiciones de elevada humedad y son pesadas en forma periódica para determinar el grado de higroscopicidad de los compuestos. Los compuestos con tendencia a absorber o adsorber humedad pueden presentar problemas de flujo durante la encapsulación.

También se evalúan las características de solubilidad; cuando una forma dada de sal posee una muy buena solubilidad (mayor del 10%) a veces es difícil preparar un granulado apropiado con un líquido de

granulación acuoso, sobre todo para las dosis altas. Los granulados preparados con estos métodos no secan en forma satisfactoria o no fluirán uniformemente del recipiente alimentador, lo que conducirá a amplias variaciones del peso durante la etapa de compresión. Una evaluación crítica de este tipo con diferentes formas de sales demostró ser considerablemente efectiva para permitir al preformulador adoptar la decisión acerca de la forma de sal elegida para el desarrollo ulterior.

Compresión y compactación

Los comprimidos siguen siendo la forma farmacéutica preferida, la información obtenida durante los estudios de preformulación acerca de las posibilidades de comprimir y compactar las drogas en polvo puede ser muy útil para los formuladores. Las posibilidades de compresión y compactación se relacionan directamente con la composición de los comprimidos. La compresión puede definirse como la posibilidad de que un polvo disminuya de volumen bajo presión, mientras que la compactación puede definirse como la posibilidad de que un polvo sea comprimido en un comprimido de una cierta fuerza o dureza. Aun cuando las drogas en polvo generalmente se combinan con excipientes para modificar las propiedades de compresión y compactación, las propiedades de la droga en polvo propiamente dichas pueden ser el principal determinante de su capacidad de ser manufacturado en un comprimido. A menudo pueden observarse diferencias significativas del grado de compresión y compactación en distintos lotes de la misma droga. Por ejemplo, cambios de los procedimientos de cristalización o trituración pueden conducir a diferencias del comportamiento de la droga.

La compresión y la compactación se evalúan con mayor frecuencia midiendo la fuerza tensional y la dureza de la droga compactada. La fuerza tensional comúnmente es medida por la compresión diametral de comprimidos redondos, en donde el análisis de la fuerza determina la dimensión del comprimido.¹¹ La compresión transversal de las drogas en compactos cuadrados entre placas más estrechas que la droga compactada arrojaría resultados más reproducibles con una variedad más amplia de polvos.

La dureza puede definirse como la resistencia de un sólido a la deformación local permanente. Las pruebas de dureza con deformación generalmente se basan en métodos de impresión estáticos o dinámicos. El método estático se basa en la formación de una muesca permanente sobre una superficie sólida mediante una carga de fuerza gradual y regularmente creciente. La dureza se determina por la carga aplicada y el tamaño de la muestra y se expresa como fuerza por unidad de superficie. En la prueba dinámica, la superficie sólida se expone a un impacto brusco, por ejemplo con un péndulo ondulante o un indentador que cae sobre la superficie por fuerza de gravedad.

Luego se determina la dureza por la altura de rebote del péndulo o el volumen de la muesca resultante.

Hiestand utilizó adaptaciones de una prueba de compresión y una prueba de dureza para obtener indicadores que se utilizan para formular parámetros o índices no tridimensionales.¹² Los índices se usan para caracterizar el comportamiento relativo de los componentes individuales o las mezclas en los comprimidos. El *Índice de tensión* es la relación entre la muesca dinámica y el módulo de Young reducido. El *Índice de rebote* es la relación entre la fuerza tensional y la dureza de indentación. El *Índice de fractura* se obtiene comparando las fuerzas tensionales de las drogas en compactos cuadrados con un orificio en sus centros y sin él. Los índices propiamente dichos no miden las propiedades intrínsecas de un compuesto químico sino los rasgos que afectan la formación de comprimidos con un lote específico de sustancia química. Es necesario conocer la magnitud de los tres índices para poder predecir la variedad de propiedades de formación posible de comprimidos. Esta información puede utilizarse como guía en la selección de excipientes a fin de contrarrestar problemas relacionados con las propiedades de un componente del producto farmacéutico.

Propiedades químicas

La evaluación de la estabilidad física y química de una nueva droga es una función importante del grupo de preformulación. El trabajo inicial debe tener por finalidad identificar aquellos factores que puedan conducir a una alteración de la droga en estudio. El farmacéutico físico puede anticipar el tipo posible de degradación al cual estará sujeto un compuesto mediante el análisis de su estructura química. Por ejemplo, los ésteres y las amidas son sensibles a la degradación hidrolítica, mientras que los acridanos y las catecolaminas son susceptibles a la degradación oxidativa. Con este conocimiento preliminar es posible planificar estudios más eficientes para identificar los problemas en una fase temprana. En este punto la preocupación principal no es la vía ni el mecanismo de degradación. Por lo general no se dispone de un método de análisis indicador de la estabilidad en una fase preliminar de la preformulación. Puede recurrirse a diversas técnicas, tales como la cromatografía en capa delgada, la reflectancia difusa y el análisis térmico, para obtener datos que permitan evaluar la estabilidad preliminar. A veces, la evaluación preliminar se complica por la presencia de impurezas. Es esencial que el droga en estudio sea puro antes de iniciar las pruebas de estabilidad. La presencia de impurezas puede conducir a conclusiones erróneas en la evaluación de preformulación.

Estabilidad de la droga. Es sumamente importante determinar la estabilidad de la sustancia química a granel con la mayor rapidez posible. No se puede preparar formas farmacéuticas estables con una

sustancia química que no era estable en su estado puro. Las muestras de la sustancia química generalmente son expuestas a distintas condiciones de luz, calor y humedad en presencia y en ausencia de oxígeno. La sustancia química se coloca en frascos sellados con humedad y sin ella, y se la almacena a temperaturas elevadas diversas que pueden variar en cierto grado entre los distintos laboratorios. La sensibilidad a la luz se mide por exposición de la superficie del compuesto a la luz. A veces se utilizan lámparas solares para exagerar las condiciones lumínicas. La higroscopicidad se evalúa colocando la sustancia química en placas de Petri abiertas en condiciones de humedad relativa entre el 30 y el 100%. Las muestras se monitorean regularmente para detectar posibles cambios físicos, la captación de humedad y la degradación química.

La mayoría de las drogas son estables en todas las condiciones: estables bajo condiciones especiales de manipulación, inestables con condiciones especiales de manipulación o completamente inestables. Cuando se detectan problemas de estabilidad en una droga puede ser importante determinar la vía de degradación e iniciar estudios para estabilizar el compuesto con aditivos apropiados.

En este punto puede ser aconsejable considerar algunas de las reacciones principales responsables de la inestabilidad de nuevas drogas. Evidentemente, algunos compuestos no experimentarán descomposición apreciable si se mantienen secos y protegidos del aire en un recipiente hermético. Siempre debe presumirse que la nueva droga se encuentra en un medio ambiente de formulación que conduzca a problemas de inestabilidad.

Degradación hidrolítica. La hidrólisis probablemente represente el proceso de degradación observado con mayor frecuencia en la formulación de nuevas drogas. Puede presumirse que la mayoría de las drogas nuevas estarán expuestas al agua durante su procesamiento o su conservación, en consecuencia existe el riesgo de hidrólisis a menos que las condiciones sean óptimas. La hidrólisis tiene lugar con ésteres, amidas, sales de ácidos débiles y bases fuertes y tioésteres, entre otros compuestos. Algunas drogas que experimentan una degradación hidrolítica son la procaina, la penicilina, la aspirina y la clorotiazida.

Desde el punto de vista cinético, las reacciones hidrolíticas se consideran reacciones secundarias, dado que su velocidad es proporcional a la concentración de los dos reactivos. Sin embargo, en soluciones acuosas, considerando que el agua generalmente se encuentra presente en exceso y en una concentración relativamente constante, estas reacciones son consideradas experimentalmente como reacciones monomoleculares o de primer orden. Esta simplificación permite calcular el grado de descomposición en condiciones de experimentación precisas mediante métodos menos complicados. La extrapolación de las velocidades exageradas bajo condiciones de temperatura ambiente permite establecer con mayor rapidez la

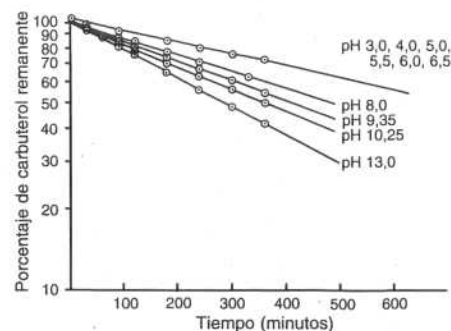


Fig. 83-18. Efecto de pH sobre la degradación de carbuterol a 85°C ($\mu = 0,5$).

estabilidad de conservación de nuevos productos farmacológicos potenciales.

La velocidad de hidrólisis puede estar afectada por la temperatura y por la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo cuando el proceso de hidrólisis depende del pH. La figura 83-18 muestra el comportamiento de pseudoprimer orden en función de pH para el carbuterol en solución acuosa a una concentración iónica constante a 85°C. El efecto de la temperatura se ilustra en la figura 83-19 para el carbuterol a pH 4 y 10, respectivamente.¹³ En el caso de los sólidos, la cantidad de humedad presente es mínima. Cuando se considera una droga que sufre una degradación hidrolítica se planifican estudios para establecer las condiciones de pH y la concentración de buffer asociadas con una mínima descomposición. A veces una droga puede tolerar un amplio rango de ajuste de pH mientras que otras veces el margen de tolerancia es estrecho. Por ejemplo, se observó que el CI-988, un dipeptido antagonista de los receptores de colecistoquinina B, demostró un máximo grado de estabilidad entre los valores de pH 6 y 6,5. En la figura 83-20 se ilustra el perfil de estabilidad de la droga según el pH, el cual demostró ser independiente de la forma salina.¹⁴ Este perfil se describe por dos vías de reacción: la degradación espontánea o catalizada por el agua de la forma no ionizada y la degradación específica catalizada por bases de la forma ionizada. La lactamización de la gabapentina se asoció con un perfil de la variación de pH de estabilidad similar, como lo ilustra la figura 83-21.¹⁵ En una solución acuosa, la gabapentina experimenta una aminólisis intramolecular que produce un producto lactámico ciclizado y estable dentro de un rango de pH que oscila entre 1,4 y 11,1, con un grado máximo de estabilidad a pH 6. El perfil de variación de pH independiente de los buffer se describió por dos vías de reacción: una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por un ácido y una lactamización específica de la especie sin carga catalizada por una base. Otra droga, el carbuterol, hidrolizado mediante un proceso in-

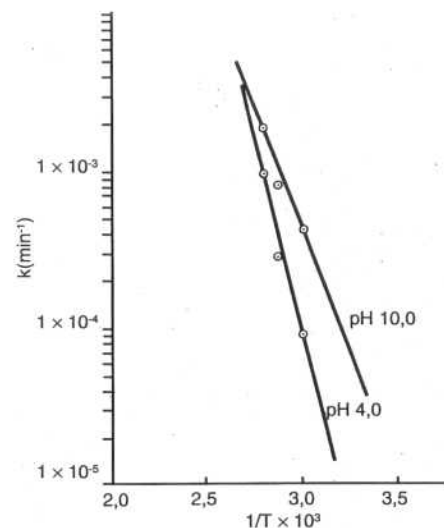


Fig. 83-19. Típico gráfico de tipo Arrhenius que representa la dependencia de la temperatura de la hidrólisis del carbuterol a pH 4 y 10.

tramolecular, demostró una máxima estabilidad dentro de un amplio rango de pH. Aun cuando estos compuestos se asociaron con un amplio rango de pH para una estabilidad óptima en solución acuosa, no fue posible formularlos y lograr productos con vidas útiles satisfactorias sin el uso de sistemas de codisolventes especiales, condiciones de almacenamiento especiales o ambos factores. La amortiguación de soluciones acuosas con la finalidad de obtener un pH para la estabilidad óptima puede generar problemas de estabilidad. La estabilidad a veces es afectada por la concentración del buffer; por ejemplo, se demostró que la estabilidad del carbuterol era afectada por la concentración de buffer fosfato.

Otra forma en la que el científico de preformulación puede contrarrestar una inestabilidad debido a la hidrólisis consiste en recomendar la preparación de una forma de sal insoluble o preparar una forma farmacéutica sólida. La clorotiazida insoluble es estable en suspensiones acuosas neutras, pero las soluciones de la sal de sodio a un pH relativamente elevado se descomponen rápidamente. A menudo, el reemplazo del agua con algún otro solvente, por ejemplo, alcohol o los solventes polihidroxílicos, reduce la velocidad de degradación hidrolítica en algunos sistemas. Las suspensiones de ácido acetilsalicílico con altas concentraciones de sorbitol mejoraron la estabilidad. La ampicilina también demostró ser más estable cuando se aumentó la concentración de alcohol. La formación de complejos moleculares con ésteres aromáticos reduce en gran medida la velocidad de degradación hidrolítica.

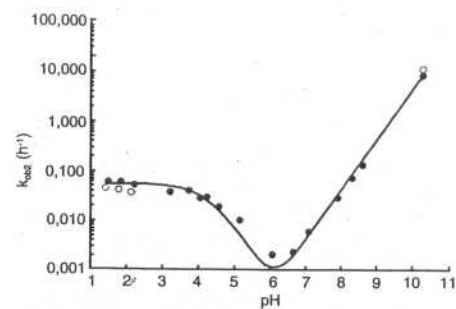


Fig. 83-20. Perfil de la variación de pH para la degradación de CI-988 meglumina (○) y CI-988 sodio (●) a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

También se demostró que la estabilidad de algunos compuestos puede variar según existan en el estado micelar o no micelar. Por ejemplo, existe una diferencia entre la estabilidad química de la penicilina en el estado micelar y la observada en el estado monomérico.

Oxidación. La degeneración oxidativa es tan importante como la hidrólisis en la evaluación preliminar de la estabilidad de nuevas drogas. Deben iniciarse estudios para establecer la vía oxidativa a los efectos de luego adoptarse medidas para determinar cuáles son los aditivos capaces de minimizar la degradación. La degradación oxidativa es un proceso común a muchas drogas. El ácido ascórbico, la adrenalina, la vitamina A, la clorpromazina, el isoproterenol, la morfina, el resorcinol, y las grasas y los aceites insaturados están sujetos a la degradación oxidativa. La reacción oxidativa depende de varios factores, tales como la temperatura, la concentración de oxígeno en el líquido, las impurezas presentes y la concentración del compuesto oxidable. El efecto de la temperatura sobre las soluciones generalmente es mínimo; sin embargo, en el estado seco este efecto es más pronunciado, dado que otros factores, por ejemplo, la humedad, dictan su comportamiento de estabilidad.

Inicialmente es importante establecer que tenga lugar el proceso de oxidación. Las soluciones de la droga en estudio se exponen a diversas condiciones exageradas de iluminación y tensión de oxígeno en recipientes de vidrio color ámbar y transparente. Las muestras se analizan para determinar la degradación. Una vez establecido que la vía oxidativa es el mecanismo principal de degradación se utilizan los aditivos apropiados para determinar el efecto que puedan ejercer sobre la estabilidad. A veces el pH es un factor crítico, dado que una gran cantidad de procesos de oxidación-reducción dependen de la concentración de iones hidrógeno o hidroxilo. La luz generalmente acelera el proceso de degradación, por lo que la conservación de los productos en recipientes oscuros es una medida importante para preservar la estabilidad.

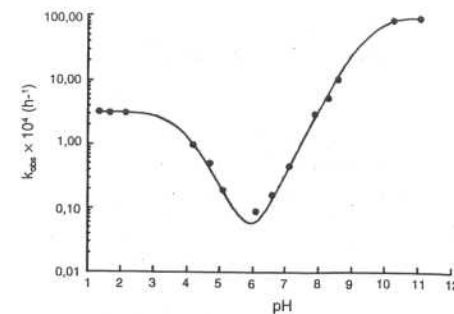


Fig. 83-21. Perfil de la variación de pH para la lactamización de la gabapentina a 80°C y $\mu = 0,5M$ (con NaCl). La línea representa el perfil teórico derivado de la regresión no lineal de cuadrados mínimos de los datos experimentales (●).

Las alteraciones fotoquímicas muchas veces se relacionan con la formación de otros compuestos o radicales libres que actúan para propagar la descomposición una vez instaurada. Puede producirse una autooxidación en ausencia de luz cuando materiales susceptibles, tales como las grasas y los aceites, se almacenan en presencia de aire. La autooxidación de los compuestos fenólicos reviste especial importancia, ya que ciertas sustancias, como la adrenalina y el isoproterenol, se degradan de esta manera. Los iones de metales pesados, por ejemplo, iones de cobre y hierro, aceleran la oxidación del ácido ascórbico y las fenotiazinas. Con frecuencia, una cantidad ínfima de estos iones, presentes en la forma de impurezas, puede ser suficiente para aumentar la velocidad de descomposición. Este problema puede revestir importancia, porque los llamados componentes inertes pueden estar contaminados con metales pesados.

La concentración de oxígeno en solución es un factor determinante en muchos casos y a menudo depende de la temperatura de almacenamiento o del solvente empleado. El oxígeno es más soluble en el agua a temperaturas bajas, de manera que las reacciones dependientes del oxígeno a veces pueden desarrollarse con mayor rapidez a bajas temperaturas. El ácido ascórbico es más estable en propilenglicol al 90% o en Jarabe USP que en el agua, presuntamente debido a la menor concentración de oxígeno en estos vehículos. La degradación oxidativa es un proceso extremadamente complejo, dado que la velocidad global depende de varios factores. Las preparaciones sensibles a la oxidación a veces se estabilizan mediante el agregado de aditivos apropiados. Con ese objetivo se utilizó con éxito el lavado con nitrógeno. Se empleó una amplia variedad de agentes reductores y compuestos destinados al secuestro de metales e inhibir las reacciones en cadena para mejorar la estabilidad, pero sólo una cantidad relativamente escasa de éstos son aceptables para los productos parenterales. A menudo es necesario combinar componentes y corregir el pH para optimizar la velocidad. Se publica-

ron estudios cinéticos detallados para la descomposición oxidativa de la prednisolona.

El farmacéutico físico enfrenta una tarea difícil con la degradación oxidativa. Inicialmente deben planificarse los experimentos que abarquen muchas variables. La preparación de muestras en diversas concentraciones que contengan antioxidantes más agentes secuestradores a varios niveles de pH, y la colocación de ellas en recipientes de vidrio transparentes u opacos con el agregado de nitrógeno o sin él, es un procedimiento común. La evaluación ulterior de estos datos limitados es esencial. Los estudios de sensibilidad a la acción de la luz con diversas formulaciones de proclorperazina permitió la selección de una fórmula estable. En un estudio con idoxuridina se demostró que colocar la solución acuosa en un recipiente opaco fue suficiente para proteger el producto de la degradación oxidativa.

Interacción entre la droga y el excipiente. Los estudios de interacción entre la droga y el excipiente se diseñan con el fin de determinar una lista de excipientes que pueden utilizarse de manera sistemática en las formas farmacéuticas finales. La lactosa, la sucrosa, el sulfato de calcio, el fosfato dicálcico, el estearato de almidón y magnesio son algunas de las sustancias evaluadas rutinariamente en combinaciones. Algunas observaciones básicas con la droga o su forma salina a veces pueden determinar qué tipo de excipientes deben utilizarse. Por ejemplo, no puede pensarse en el uso de sucrosa o lactosa si la droga considerada es una amina primaria. Este sistema puede interactuar y dar lugar a la formación de un compuesto de color fácilmente detectable por un viraje de color.

Se utilizaron diversos medios para la detección de interacciones e incompatibilidades potenciales. Se recurrió a técnicas de reflectancia difusa para la detección de interacciones. Estos procedimientos se llevaron a cabo al comparar los espectros obtenidos inicialmente con aquellos obtenidos después de la conservación en condiciones exageradas. Una desviación de la absorción se interpretó como una interacción. También se recurrió a la cromatografía de capa delgada. Cuando se presentan los excipientes generalmente es recomendable colocar una mezcla de ellos en las mismas condiciones en las que fueron sometidas las muestras excipientes-droga. Este procedimiento permitirá una comparación de los cromatogramas de ambos sistemas. La presencia de nuevos productos de degradación permite determinar la fuente con mayor facilidad.

Las mezclas que contienen como mínimo dos niveles de concentración de la droga con excipientes se colocan en frascos herméticos que contengan agua al 5%. Estos recipientes se conservan en condiciones exageradas de luz y calor durante períodos temporales diversos. Las muestras resultantes se observan físicamente y se analizan mediante una técnica apropiada para obtener una determinación cualitativa. En esta etapa de evaluación de la estabilidad, consisten-

te en un proceso de selección preliminar, no es necesario conocer con exactitud la cantidad de sustancia degradada. Esta evaluación se basa en un efecto del todo o nada. El objetivo consiste en identificar los excipientes que no ejerzan ningún efecto sobre la estabilidad del componente activo.

Aun un componente del tipo de la celulosa microcristalina, a menudo considerada químicamente inerte, puede ejercer interacciones físicas con una droga capaz de afectar el comportamiento y la evaluación analítica de una forma farmacéutica formulada. El CI-977, un agonista kappa-opiáceo de acción central, demostró adsorción sobre la celulosa microcristalina, la croscarmelosa y el glucolato de almidón sódico.¹⁶ El grado de adsorción fue afectado por el pH, la fuerza iónica y la especie iónica. Los resultados mostraron que los cationes divalentes y, en menor grado, los cationes monovalentes, inhibían la adsorción a través de la reducción de la afinidad del adsorbente por el adsorbato y la capacidad adsorptiva de aquél.

Cuando se investigan interacciones en la solución y no se observan incompatibilidades manifiestas conviene recomendar un experimento in vivo para evaluar la disponibilidad. En ocasiones pueden producirse interacciones en solución que no son detectables con los procedimientos habituales. Por ejemplo, la clindamicina demostró interactuar con los ciclamatos, los cuales interfieren con la adsorción de la droga.

Otros cambios. Las sustancias ópticamente activas pueden perder su actividad óptica, por ejemplo, a través de la racemización. Si los compuestos enantiomórficos poseen distintos grados de acción fisiológica, estos cambios pueden traer como consecuencia una reducción de los efectos terapéuticos. La FDA adopta pautas generales cada vez más estrictas para el desarrollo de drogas estereoisoméricas.^{17,18} Aun cuando los pares estereoisoméricos esencialmente posean las mismas propiedades físicas (salvo por la rotación óptica) y químicas (salvo en un medio quiral), a menudo pueden diferenciarse fácilmente mediante sistemas biológicos. El desarrollo de mezclas racémicas genera preocupaciones ligadas al control de fabricación aceptable de la síntesis y las impurezas, la evaluación farmacológica y toxicológica adecuada, la caracterización apropiada del metabolismo y la distribución y la evaluación clínica adecuada. En consecuencia, la interconversión entre un isómero y otro pueden generar distintas propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación y excreción) y efectos farmacológicos o toxicológicos cuantitativamente o cualitativamente diferentes. La adrenalina demostró experimentar una racemización en diversas condiciones ácidas y básicas. Si bien es raro que estas transformaciones se pongan de manifiesto durante una evaluación de preformulación siempre debe tenerse presente esta posibilidad. La polimerización es también una posibilidad remota. El oscurecimiento de una solución de glucosa se atribuye a la polimerización de producto de degradación, el

5-(hidroximetil)furfural. También existe la posibilidad de una isomerización, es decir, el proceso relacionado con el cambio de una estructura en otra con la misma fórmula empírica pero con diferentes propiedades en uno o varios aspectos, pero esta posibilidad también es remota. En ocasiones pueden producirse la desaminación y la descarboxilación. Este tipo de modificaciones se detecta fácilmente, dado que los productos de degradación resultantes poseen propiedades completamente distintas.

Permeabilidad

La evaluación de preformulación debe incluir estudios para determinar el pasaje de moléculas de drogas a través de las membranas biológicas. Estas membranas actúan como barreras lipídicas frente a la mayoría de las drogas y permiten la absorción de sustancias liposolubles mediante la difusión pasiva. Las sustancias insolubles en lípidos atraviesan estas barreras con considerable dificultad. La teoría de la partición del pH explica la interrelación de la constante de disociación, la liposolubilidad, el pH en el sitio de absorción y las características de adsorción de las drogas a través de las membranas. Esta teoría evolucionó como resultado de una serie de investigaciones en animales de laboratorio y en seres humanos, y es la base de una gran parte de los conocimientos actuales acerca de la absorción de drogas.

Los datos derivados de los estudios fisicoquímicos básicos descritos antes pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de las posibles dificultades relacionadas con la absorción. Se dispone de técnicas experimentales que pueden utilizarse para obtener una evaluación más precisa de los problemas relacionados con la absorción. Un sistema in vitro que se ha empleado con frecuencia consiste en un sistema acuoso/solvente orgánico/acuoso que posee la ventaja de su simplicidad y permite un control preciso del pH y la evaluación del espesor de la membrana y otras variables. Este sistema puede describirse matemáticamente en términos precisos. Sin embargo, la interpretación y la correlación de los datos son de valor limitado cuando se las aplica a sistemas biológicos.

Otro procedimiento in vitro, la técnica del saco invertido, es un método simple y reproducible para determinar las propiedades de absorción de las drogas. Este método se basa en la eversión de segmentos aislados de intestino delgado de rata, el llenado de estos segmentos con una solución de droga a evaluar y la determinación del pasaje de la droga a través de la membrana. Esta técnica se utilizó para medir la permeabilidad de una cantidad de drogas;¹⁹ también permite la evaluación del transporte pasivo y activo de las drogas. La desventaja del procedimiento consiste en el hecho de que la preparación es removida del animal y separada de su irrigación sanguínea normal.

La técnica in situ desarrollada por Doluisio y col.²⁰ para el estudio de la permeabilidad de las membranas contrarrestaría las desventajas de la técnica del saco invertido. Dado que en este método el intestino no es separado de su irrigación sanguínea, los resultados obtenidos deberían ser similares a los obtenidos en animales intactos. La desventaja de esta técnica consiste en que el procedimiento no tiene en cuenta las pérdidas de líquido de la solución por la absorción a nivel intestinal. Este problema puede resolverse agregando a la solución marcadores no absorbibles, como el rojo fenol.

Las técnicas descritas pueden proporcionar al científico preformulador indicios acerca de posibles problemas relacionadas con la absorción o indicar que las dificultades para el pasaje de una droga determinada a través de las membranas biológicas será mínima o nula. Esta información, juntamente con posibles estudios en el hombre, sirve para establecer una posible correlación in vitro/in vivo para la disolución y la biodisponibilidad. Estos datos son importantes para determinar las especificaciones de control de calidad que garantizarán un comportamiento biológico reproducible en otros lotes de producto.

Proteínas y péptidos

Las proteínas y los péptidos producidos para la comercialización de la biotecnología enfrentan a los científicos preformuladores con nuevos desafíos. En general, las drogas proteicas y peptídicas se asocian con un mayor costo de producción; son más potentes y más difíciles de analizar que las drogas no proteicas y no peptídicas. Estas drogas a menudo se formulan como drogas parenterales en lugar de formas farmacéuticas orales debido a que no se absorben a nivel del tracto GI, son inestables en los líquidos GI o experimentan un metabolismo de primer paso rápido. La degradación de las proteínas y los péptidos no sólo tiene lugar mediante una reacción con uniones covalentes sino también por desnaturalización. En estos casos generalmente no es aplicable la predicción de la vida útil de almacenamiento mediante la ecuación de Arrhenius.

La degradación mediante una reacción con uniones covalentes puede asociarse con las siguientes reacciones principales: hidrólisis, transpeptidación, racemización, oxidación, formación de dicetopiperazina, intercambio disulfúrico y fotodescomposición. La hidrólisis puede tener lugar a nivel de la unión peptídica (R-NH-CO-R), pero es más estable que la unión estérica (R-O-CO-R), salvo que el clivaje sea asistido por un grupo vecino. En consecuencia, péptidos tales como la oxitocina y el captopril son suficientemente estables para formulaciones parenterales líquidas. La transpeptidación se produce cuando los residuos aminoácidos se reciclan nuevamente sobre la cadena peptídica y el producto cíclico intermedio experimenta una hidrólisis. La racemización puede

tener lugar en un medio ácido o alcalino, y si la prolina o la glicina se encuentran en la posición *N*-terminal se facilita la formación de dicetopiperazina. La cisteína, la metionina y el triptófano son susceptibles a la oxidación, y dado que el intercambio disulfúrico depende de la concentración, con frecuencia se forman oligómeros como consecuencia de la creación de uniones disulfúricas entre las cadenas peptídicas. La fotodescomposición de los residuos de triptófano puede conducir a cambios de color y la formación de fotoproductos de mayor peso molecular.

La degradación por desnaturalización se produce cuando se altera la estructura conformacional de una proteína o un péptido. Los factores potenciales capaces de desnaturalizar una molécula consisten en la fuerza iónica, la tensión superficial o condiciones de procesamiento que sometan a la molécula a fuerzas tensionales o a la adsorción. La identificación de la conformación preferida y los mecanismos que puedan alterarla es un factor esencial en la formulación de la molécula como una droga estable. Las uniones de hidrógeno actúan estabilizando la estructura conformacional y la presencia de agua promueve las uniones de hidrógeno. Por lo tanto, agentes capaces de interferir con la interacción agua-proteína, como las sales y las moléculas con cadenas laterales iónicas, pueden conducir a una inestabilidad configuracional.

El aumento de tamaño de la molécula de proteína, en comparación con el tamaño de las moléculas farmacológicas orgánicas sintéticas más tradicionales, complica los métodos analíticos convencionales y determina que cualquier método considerado sea inadecuado para la cuantificación y la caracterización completas de la proteína. Por este motivo es necesario recurrir a una variedad de métodos analíticos y los estudios de estabilidad se convierten en un ejercicio complejo y engorroso. Por lo general, la caracterización de la proteína requiere la evaluación de cada rasgo estructural o funcional de la molécula. Los ensayos de caracterización pueden incluir la determinación de la secuencia de aminoácidos, el punto isoeléctrico, el tamaño molecular y el patrón de glucosilación. La técnica más comúnmente utilizada para la determinación del peso molecular es un método electroforético, la electroforesis con gel y poliácridamida con sulfato dodecil sódico (SDS-PAGE). También se utiliza la cromatografía de permeación con gel y la ultracentrifugación para determinar el peso molecular y la distribución de tamaño molecular. Para la cuantificación de proteínas se están utilizando con frecuencia creciente las técnicas de cromatografía por HPLC, tales como la cromatografía con fase invertida, intercambio iónico y exclusión del tamaño.

Es posible recurrir a diversos métodos para el estudio de la desnaturalización de las proteínas. Estos métodos consisten en el análisis térmico, la determinación de la concentración crítica de micelas, la determinación del punto de turbidez, la dispersión de la luz y la espectrometría fluorescente. El análisis tér-

mico con un microcalorímetro de rastreo se utiliza para medir las energías de transición en solución y es un método adecuado para determinar el efecto de los excipientes estabilizadores sobre las proteínas en solución. También puede recurrirse a la determinación de la concentración crítica de micelas como una herramienta para estudiar la capacidad de un excipiente para estabilizar u obstaculizar las interacciones hidrofóbicas que promueven la formación de micelas. La determinación del punto de turbidez (la temperatura, durante el enfriamiento, a la que una solución deviene turbia) también se propuso como un instrumento para estudiar los efectos de los solventes o los excipientes sobre la desnaturalización. La espectrometría fluorescente puede utilizarse para medir la desnaturalización térmica mediante el uso de una sonda fluorescente cuya fluorescencia aumenta en presencia de una proteína desnaturalizada.

El último procedimiento analítico para las proteínas consiste en el bioensayo que evalúa la actividad biológica deseada. Aun cuando los bioensayos determinan la actividad biológica de la molécula, los resultados generalmente muestran grandes variaciones entre los distintos ensayos. Además, con frecuencia estos estudios no permiten establecer diferencias entre dos proteínas de actividad similar. A pesar de ello, los entes reguladores por lo común exigen un bioensayo como parte integral de cualquier protocolo de estabilidad.

Las proteínas y los péptidos pueden estabilizarse de diversas maneras, por lo general empleando procedimientos empíricos más que teóricos. En el caso de las formulaciones parenterales se agregan excipientes para incrementar la estabilidad. La albúmina sérica, una proteína relativamente estable, es comúnmente utilizada como agente estabilizador de péptidos y proteínas. Esta sustancia puede inhibir la adsorción superficial y actuar como un crioprotector durante la liofilización. Ciertos aminoácidos, como los ácidos glutámico o aspártico, pueden quelar metales, por ejemplo, el cinc, que puede causar agregación; sin embargo, algunos iones metálicos (p. ej., el calcio) son esenciales para la estabilidad de ciertas amilasas y proteasas. Los fosfolípidos y los ácidos grasos también son estabilizadores potenciales. Aun cuando los surfactantes ejercen un importante efecto desnaturante, estos agentes también pueden inhibir los efectos de otros factores desnaturantes.

A diferencia de lo que ocurre con las drogas no proteicas, un medio acuoso diluido puede no ser favorable para las proteínas. En consecuencia debe intentarse crear un medio ambiente similar al hábitat natural de la proteína específica. Este medio deberá contener una abundante cantidad de proteínas y carbohidratos, una baja cantidad de oxígeno y un alto grado de agua inmóvil. Sin embargo, a medida que se definan con mayor precisión las metodologías para el estudio de la desnaturalización y la degradación, será posible limitar en forma selectiva la cantidad de excipientes requeridos para estabilizar una preparación dada.

Componentes de la formulación

Aunque la evaluación preliminar de los excipientes comúnmente empleados con las nuevas drogas se convirtió en un procedimiento de rutina en los estudios de preformulación, en ocasiones surgen problemas debido a la interacción con aditivos diversos, como los conservadores, estabilizadores, colorantes y, posiblemente, agentes aromáticos. Se justifica una discusión de algunos inconvenientes observados para alertar a los formuladores de la importancia de posibles interacciones siempre que se agregue otro componente a una formulación.

Conservadores. Siempre que se prepare una forma farmacéutica líquida o semisólida es necesario incluir un conservador. Durante muchos años se utilizó el benzoato de sodio, el ácido sórbico y los ésteres metílicos y propílicos del ácido *p*-hidroxibenzoico (parabenos) como conservadores. Algunos investigadores observaron que los parabenos se inactivan en presencia de diversos agentes tensioactivos y gomas vegetales. Esta pérdida de la actividad podría deberse a la formación de complejos entre el conservador y el surfactante. Se utilizó una técnica de diálisis para demostrar una interacción entre el polisorbato 80 y los parabenos. Esta observación adquiere una importancia fundamental si el nivel de conservador agregado se aproxima al umbral de actividad del conservador. Es posible que el efecto conservador deseado no se logre a menos que se agregue un exceso de conservador que compense la parte que forma complejos. También se demostró la formación de complejos moleculares cuando los parabenos se mezclan con polietilenglicol, metilcelulosa, polivinilpirrolidona o gelatina. El grado de fijación fue menor que el observado con el polisorbato 80. El ácido sórbico también interactúa con los polisorbatos, pero no interacciona con los polietilenglicoles. Los compuestos de amonio cuaternario también son fijados por el polisorbato 80 y así reduce su actividad conservadora. El alcohol bencilo también fue adsorbido por ciertos tipos de tapones de goma. Estudios ulteriores demostraron que la goma butílica no interacciona con el alcohol bencilo.

Antioxidantes. Durante la evaluación de la preformulación de compuestos sensibles a la oxidación, a menudo se prueban varios niveles de concentraciones de antioxidante agregados a sistemas acuosos a fin de establecer la eficacia relativa de los antioxidantes. El bisulfito de sodio y el ácido ascórbico son dos agentes antioxidantes utilizados con mucha frecuencia en los sistemas farmacéuticos. El bisulfito de sodio da lugar a la formación de una sal hidrosoluble e incolora cuando se oxida. Esta sal se une a las dobles ligaduras, reacciona con los aldehídos y ciertas cetonas, y contribuye a las reacciones de clivaje del bisulfito. Muchas de las reacciones observadas con el bisulfito son irreversibles, y los ácidos sulfónicos resultantes a menudo son biológicamente inactivos. La adrenalina demostró interactuar con el bisulfito para dar lugar a la formación de un producto de adición

bisulfito. Otras drogas simpaticomiméticas, sobre todo los derivados del alcohol *orto* o *para*-hidroxibenzoico, también reaccionan en forma similar con el bisulfito. El alcohol *meta*-hidroxi en cambio no reacciona con el bisulfito. A veces estas interacciones son reversibles, como ocurre con las moléculas de adrenocorticosteroides.

El ácido ascórbico es menos reactivo. Sin embargo, cuando esta droga se combina con compuestos que poseen un núcleo amino primario se observa una tendencia a la interacción con formación de una base Schiff intensamente coloreada. Debe tenerse presente esta posibilidad en la selección del antioxidante apropiado.

Agentes suspensores. En ocasiones será necesario considerar el uso de un agente suspensor para formular algunas preparaciones de suspensión preliminares para la evaluación de la estabilidad antes de comenzar las pruebas de toxicidad. El fármaco físico deberá tener presente la posibilidad de que estos aditivos reaccionen con la droga en estudio. Los compuestos hidrosolubles aniónicos, como la carboximetilcelulosa sódica, el ácido alginico, la caragenina (musgo de Irlanda) y otros hidroxicoloides, si bien por lo general se consideran sustancias inertes, a menudo interaccionan con las drogas en solución. La carboximetilcelulosa y la caragenina forman complejos, o tal vez sales, con numerosos agentes medicinales, como la procaina, la clorpromazina, el benadril, la quinina, la clorfeniramina, la neomicina y la kanamicina. En algunos casos la formación del complejo confirió una mejor estabilidad al sistema. Si se sospecha este problema es necesario realizar estudios adecuados para garantizar la ausencia de interacciones en el sistema evaluado.

Colorantes. Si bien las pruebas de preformulación generalmente se llevan a cabo mucho antes de considerar la coloración de las formas farmacéuticas, este aspecto del proceso no debe ser ignorado. Los colorantes son sustancias químicas y contienen sitios reactivos capaces de generar incompatibilidades. Diversos estudios demostraron que los colorantes certificados reaccionan con las drogas. Ciertos azúcares, como la dextrosa, la lactosa y la sucrosa, demostraron incrementar el índice de decoloración del FD&C Azul #2. También se formaron complejos insolubles cuando se combinaron compuestos de amonio cuaternario con el FD&C Azul #1.

Resumen

La evaluación de preformulación de nuevas drogas se convirtió en una parte integrante del proceso de desarrollo. El conocimiento acabado de las propiedades fisicoquímicas de la nueva droga en estudio proporciona al farmacéutico encargado del desarrollo, los datos esenciales para la creación de formas farmacéuticas estables y eficaces. Muchos de los problemas comentados y de las soluciones propuestas en

este capítulo son el resultado de la aplicación de los actuales conocimientos científicos vigentes en la ciencia farmacéutica. Estas capacidades, la aptitud creativa y la iniciativa científica proporcionan a la industria farmacéutica los elementos esenciales para el desarrollo de nuevos productos de drogas que contribuyan a mantener el proceso del cuidado de la salud en un máximo nivel de excelencia.

REFERENCIAS

- Hussain A: *J Pharm Sci* 61:811, 1972.
- Dittert LW, et al: *Ibid* 57:1146, 1968.
- Dittert LW, et al: *J Pharm Sci* 57:1269, 1968.
- Zingerman JP, et al: *Int J Pharm* 88:303, 1992.
- Haleblain H, McCrone W: *J Pharm Sci* 58:911, 1969.
- Ravin LJ, Higuchi T: *J APhA Sci Ed* 46:732, 1957.
- Aguiar A, Zelmer JE: *J Pharm Sci* 58:983, 1969.
- Spiegel AJ Noseworthy MM: *Ibid* 52:917, 1963.
- Guttman DE, et al: *Ibid* 50:305, 1961.
- Berge SM, Bighley LD, Monkhouse DC: *Ibid* 66: 1, 1977.
- Fell J, Newton J: *Ibid* 59:688, 1970.
- Hiestand H, Smith D: *Powder Tech* 38:145, 1984.
- Ravin LJ, et al: *J Pharm Sci* 67:1523, 1978.
- Kearney AS, Mehta SC, Radebaugh GW: *Pharm Res* 9:1092, 1992.

- Kearney AS, Mehta SC, Radebaugh GW: *Int J Pharm* 78:25, 1992.
- Senderoff RI, Mahjour M, Radebaugh GW: *Int J Pharm* 83:65, 1992.
- Fed Reg* 57:22249, 1992.
- Stinson SG: *C&E News*: Sep 28, 1992.
- Kaplan SA, Cotler S: *J Pharm Sci* 61:1361, 1972.
- Doluisio JT, et al: *Ibid* 58: 1196, 1969.

BIBLIOGRAFÍA

- Carstensen JT: *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms*, Wiley, New York, 1977.
- Fiese EF, Hagan TA: Preformulation. In Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL, eds: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Lea & Febiger, Philadelphia, Chap 8, 1986.
- Leuenberger H, Rohera BD: *Pharm Res* 3:12, 1986.
- Pearlman R, Nguyen TH: Analysis of protein drugs. In Lee VHL, ed: *Peptide and Protein Drug Delivery*, Dekker, New York, Chap 6, 1991.
- Wang YJ, Hanson M: *J Parenter Sci Technol* 42 (2S): S3, 1988.
- Wells JI: *Pharmaceutical Preformulation: The Physicochemical Properties of Drug Substances*, Ellis Horwood Ltd, Chichester, England, 1988.
- Zito SW ed: *Pharmaceutical Biotechnology: A Programmed Text*, Technomic Publ, Lancaster, PA, 1992.

CAPÍTULO 84

Esterilización

Darry Garfinkle
Martin Henley

El objetivo de un proceso de esterilización consiste en destruir o eliminar microorganismos presentes en un objeto o en una preparación, asegurarse de que este objetivo ha sido cumplido con un muy alto nivel de probabilidad y de que el objeto o la preparación se encuentran libres de riesgos de infección. En la actualidad, el objetivo aceptado para un proceso de esterilización consiste en que la probabilidad de hallar una unidad no estéril sea de menos de una en un millón. Es decir, que este proceso (incluyendo producción, conservación, despacho, etc.) proporcionará un *Nivel de Garantía de Esterilidad* (SAL) igual o mayor de 10^{-6} .

La variedad y cantidad de productos estériles y envases relacionados con la salud pública aumentaron en forma continua y sufrieron modificaciones en los últimos años. En consecuencia, las técnicas de esterilización debieron adaptarse a esta realidad cambiante. Algunas de estas modificaciones también fueron consecuencia de la reformulación de los requerimientos y pautas generales establecidos por organismos reguladores o asesores.

Hasta hace relativamente poco tiempo, las pruebas de esterilidad en el producto terminado representaban el instrumento esencial para evaluar el éxito de un proceso de esterilización. Hoy en día, la calificación y la convalidación del equipo y el proceso realizado en ese equipo se consideran elementos esenciales. Este fenómeno deriva de las pautas generales de los sistemas de Calidad Total. Los estándares nacionales e internacionales que definen este sistema (ISO9000, EN29000, etc.) sostienen que "[...]La esterilización es un proceso *especial* en la medida en que su eficacia no puede verificarse mediante la simple inspección y evaluación del producto final [...]. Por este motivo, los procesos de esterilización deben convalidarse antes de ser utilizados, la eficacia debe ser controlada sistemáticamente y el equipo debe mantenerse en forma regular[...]".

El objetivo de este capítulo consiste en posibilitar una comprensión básica de los métodos de esterilización que se emplean actualmente en la industria farmacéutica y de los equipos con los cuales se implementan los siguientes métodos:

Método	Equipo
Esterilización con calor húmedo	Autoclaves con saturación de vapor Autoclaves con agua supercalentada Autoclaves con aire sobre vapor
Esterilización con calor seco	Esterilizadores de partidas Esterilizadores por túnel continuo
Esterilización química "en frío"	Óxido de etileno Peróxido de hidrógeno vaporizado Otros gases
Esterilización por radiaciones	Electromagnético Particulado
Filtración	Membranas

Definiciones

Las personas que llevan a cabo procesos de esterilización o manipulan productos estériles deben conocer los siguientes términos relacionados con la esterilización:

Antiséptico. Sustancia que detiene o evita el desarrollo de microorganismos inhibiendo su actividad sin necesidad de destruirlos.

Bactericida. Todo agente capaz de destruir microorganismos.

Bacteriostático. Todo agente que interrumpe o retarda el desarrollo de microorganismos.

Biocarga. Cantidad de microorganismos viables en un objeto o en una preparación que entran en un paso de la esterilización (generalmente se expresa en unidades formadoras de colonias por unidad de volumen).

Desinfección. Proceso que reduce la probabilidad de infección destruyendo los microorganismos vegetativos, pero por lo general sin destruir las esporas bacterianas. Este término suele aplicarse al uso de agentes químicos sobre objetos inanimados.