

REYES & REYES

A B O G A D O S

en - Prstom 6 1 de 1064

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 03-003095- -00022-0000

Fecha: 2010-07-09 08:17:02 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve. 378 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 37

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COME

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 03-003-095

TÍTULO SOLICITADO: SUSTANCIA MEDICINAL DE ARILPIRAZOL DE BAJA HIGROSCOPICIDAD Y PROCESO PARA LA PREPARACION DE LA MISMA.

PUBLICACIÓN: Gaceta 539 del 30 de Abril de 2004, N° de Pub. 1306

**PRIORIDAD: JP 2001-290645 del 25 de Septiembre de 2001
JP 2001-348276 del 14 de Noviembre de 2001.
CA 2,379,005 del 27 de Marzo de 2002.**

SOLICITANTE: OTSUKA PHARMACEUTICAL CO., LTD.

APODERADO: GERMAN ALONSO CUBILLOS MENDOZA

TRÁMITE: REMISIÓN DE INFORMACIÓN.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, abogado en ejercicio, titular de la tarjeta profesional número 44655 del Consejo Superior de la Judicatura, obrando en calidad de apoderado de la sociedad **TECNOQUIMICAS S.A.**, dentro del trámite de la referencia, por medio del presente escrito, procedo a presentar argumentos que demuestran que la solicitud de la referencia incumple los requisitos de patentabilidad establecidos por los artículos 14, 16 y 18 de la Decisión 486 de 2000, y que por ello no merece recibir el beneficio patentario:

I. REMISION DE INFORMACIÓN.

En primer lugar, es importante señalar que la modificación en el capítulo reivindicatorio y la solicitud de división del expediente hecho por el solicitante en

su respuesta al requerimiento de información, presentada el 12 de Noviembre de 2009, corresponde a una cambio de forma que por esa condición no logra superar los argumentos planteados por el suscrito, ni aquellos formulados por el examinador técnico. Es así como al revisar la divisional solicitada, se observa claramente que la materia reivindicada coincide con lo comprendido por el capítulo reivindicatorio modificado de la solicitud original. Del mismo modo y si bien es cierto que con las modificaciones hechas al capítulo reivindicatorio original el solicitante consigue evitar la mención explícita de un uso, no lo es menos que para las reivindicaciones restantes persiste la carencia de nivel inventivo, al mantenerse en esencia las mismas características técnicas (polimorfismo) descritas con anterioridad en el estado de la técnica.

Es así como insistimos en que, y como es conocido por cualquier persona medianamente versada en la materia, varios principios activos (y en general muchas otras sustancias ajenas a la terapéutica) presentan formas polimórficas, es decir, pueden existir en formas de organización de sus moléculas en estado sólido de manera diversa, las cuales pueden tener propiedades diferentes de mayor o menor importancia farmacéutica (como la solubilidad). Es así como los polimorfos no pueden ser invenciones humanas, sino que consisten en un propiedad intrínseca de las sustancias en el estado sólido, que se pueden obtener a través de las condiciones de solidificación de dicha sustancia (especialmente medio de cristalización o solventes y temperatura). Como son el resultado de las condiciones bajo las cuales se solidifica el compuesto, su obtención no implica nada más allá que el reporte de dichas condiciones de obtención de dicha forma polimórfica.

Se reconoce además por cualquier persona medianamente versada en la materia que el efecto práctico de cambiar un polimorfo por otro yace principal en cambiar la velocidad de disolución del producto terminado, así como en algunos casos también pueda representar una ventaja relacionada al proceso de fabricación de la formula farmacéutica cuando un polimorfo particular resulta menos o mas higroscópico que otro, lo que puede llegar afectar, por ejemplo, la fluidez de una mezcla de polvos.

En este punto es importante mencionar que dentro de la práctica rutinaria de todo proceso de elaboración de un medicamento, existen diversas etapas, en donde la primera de ellas se conoce como etapa de preformulación. En dicha etapa existen consideraciones fisicoquímicas, dentro de las que se encuentran el polimorfismo¹. En otras palabras, el polimorfismo debe ser una característica evaluada principalmente para los principios activos en la etapa de preformulación a través de ensayos adecuados, con el fin de conocer el comportamiento de dicha materia prima a través de los diferentes pasos de la producción del medicamento, precisamente para evitar el paso de una forma polimorfitica a otra en el fármaco, que pueda llegar a afectar la biodisponibilidad (a través de la disolución) en el organismo cuando el producto este terminado y/o pueda generar dificultades técnicas durante la elaboración, lo cual se pueda evitar haciendo los ajustes en las condiciones del proceso que sean necesarias.

Todo lo anterior aplica de forma similar para los hidratos o formas anhidras de cualquier principio activo. En consecuencia, también es de amplio conocimiento que la diferencia entre usar una forma solvatada/hidratada o una forma anhidra radique en que dichas formas influyen en la velocidad de disolución de un fármaco y ocasionalmente en su solubilidad, dado el grado de solvatación puesto que los solventes y entre ellos el agua, pueden quedar atrapados dentro de la red de un compuesto cristalino, o entrar a formar parte de esta por el proceso mismo de cristalización. A diferencia de los compuestos inorgánicos, los hidratos de los compuestos orgánicos se disuelven más lentamente que sus correspondientes formas anhidras, causando diferencias a niveles sanguíneos en cuanto a la velocidad y cantidad de fármaco absorbido.

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta a su velocidad de disolución y biodisponibilidad, tal es el caso de la cafeína, la ampicilina, la quinina, los barbitúricos, las sulfonamidas, la tetraciclina, la teofilina, en donde su forma anhidra resulta tener una mayor solubilidad².

¹ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 42 a 73.

² "Tecnología Farmacéutica Volumen I", José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Mayo 2001. Página 193.

Con lo anterior queda claro que la practica de encontrar y reportar posibles formas polimórficas, anhidras o hidratadas de una principio activo, no es una actividad inventiva propiamente dicha en las ciencias farmacéuticas, sino que hace parte de la cotidianidad investigativa de todo proceso de formulación.

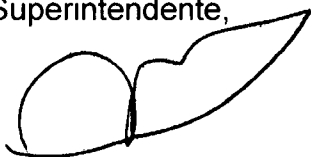
En conclusión, la información suministrada por la solicitud colombiana en trámite y referida a las características de los cristales anhidros B, C, D, E, F, G y el hidrato A de Aripiprazol analizados bajo las respectivas técnicas, no sustenta ninguna clase de novedad ni de nivel inventivo, puesto que si bien son valores característicos para estos cristales anhidros B, C, D, E, F, G y para el hidrato A de Aripiprazol, no representan más que un reporte de valores de identificación para una misma sustancia en sus diversas formas polimorfas.

Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

III. ANEXOS.

- ❖ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Paginas 42 a 73.
- ❖ "Tecnología Farmacéutica Volumen I", José Luis Vila Jato. Editorial Síntesis S.A., Madrid. Mayo 2001. Página 193.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. 79.152.473 de Usaquén
T.P. 44655 del C. S de la J.

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de estrona.

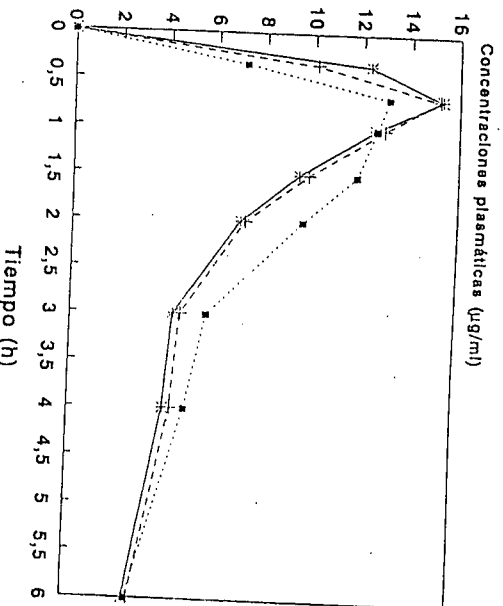


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol. *: granulado de paracetamol; +: microcápsulas de paracetamol; ■: microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

1.4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados disolventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y oxígeno para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

1.4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en farmacia son sólidos a las condiciones de temperatura y presión ambientales. Los principios activos al estado líquido son menos habituales y aún son menos frecuentes las moléculas activas gaseosas.

Entre los escasos fármacos de naturaleza líquida que se emplean en la actualidad se encuentran el nitrato de amilo (vasodilatador), el clofibrato (antihipertensivo), el dimecaprol (anestésico para el envenenamiento producido por arsénico o mercurio), la nitroglicerina (antianginoso), la parametadona (anticonvulsivo) y el ácido undecilénico (antifúngico), entre otros.

Los principios activos líquidos entrañan algunos problemas adicionales cuando se aborda su preformulación. Muchos de ellos son sustancias volátiles, consecuentemente, deben de ser manejados en recipientes herméticamente cerrados para aislarlos de la atmósfera y así evitar pérdidas. El nitrato de amilo, por ejemplo, es un líquido amarillento volátil e inflamable incluso a bajas temperaturas. Se formula al estado líquido y se dosifica en ampollas de vidrio selladas que tienen una gasa. En el momento de la administración se rompe la ampolla los dedos, el líquido humecta la gasa y se producen los vapores que inhalados por el paciente.

Este tipo de fármacos líquidos no se puede formular en forma de comprimidos, pero la nitroglicerina constituye una excepción. Se formula en comprimidos para su administración sublingual. Como tiene tendencia a liberarse del comprimido durante el período de almacenamiento, es importante que los comprimidos se acondicionen en recipientes de vidrio, si no van provistos de un recubrimiento que les aisle.

1.4.2. Microscopia

El examen microscópico de la materia prima constituye una etapa importante dentro de la fase de preformulación. Esta técnica suministra información sobre la forma de las partículas: si son aciculares, laminares, de aspecto rugoso, etc. Asimismo se puede determinar si son de aspecto cristalino o amorfo. El tamaño de partícula es un parámetro que también se puede determinar por microscopia, e incluso puede proporcionar información de si ha habido modificaciones relativas al tamaño medio o a la forma a causa de la manipulación de la materia prima en alguna fase de los estudios de preformulación, o incluso de compararla con las microfotografías de las posibles diferencias entre las partículas de un lote a otro.

1.4.3. Tamaño de partícula

La disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma

pueden realizar en los ensayos de cesión *in vitro* (incorporación de tensioactivos con principios activos muy poco solubles, distintos fluidos acuosos...) y en algunos casos se puede acabar concluyendo que, al no existir correlación en esas formulaciones, no tiene sentido realizar ensayos de cesión *in vitro* como sucede con algunos productos muy lipófilos como vitaminas liposolubles o algunos ésteres de estronina.

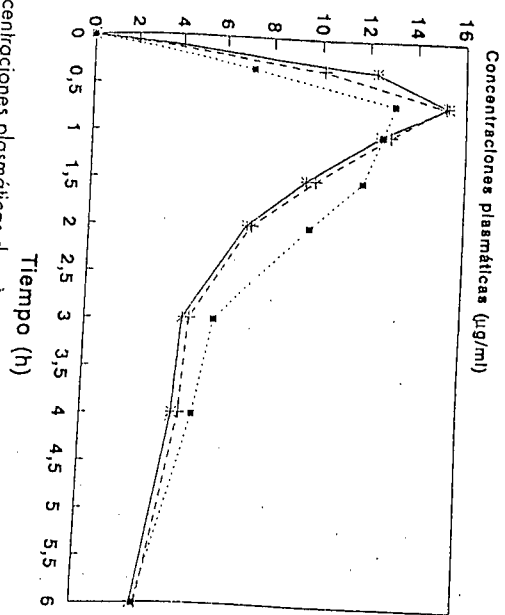


FIGURA 1.8. Concentraciones plasmáticas de paracetamol obtenidas después de la administración oral de tres formulaciones de paracetamol: *; granulado de paracetamol; +; microcápsulas de paracetamol; ■; microcápsulas de paracetamol recubiertas con polímero acrílico.

4. Consideraciones fisicoquímicas

En este epígrafe se incluyen los estudios destinados a conocer en profundidad la sustancia activa, para obtener el máximo de datos de interés galénico y conocer las propiedades fisicoquímicas de la sustancia activa pura y en mezcla con determinados solventes, excipientes y materiales de acondicionamiento. Algunos de estos estudios se llevan a cabo en condiciones extremas de temperatura, luz, humedad y oxígeno para acelerar y así poder detectar posibles reacciones entre los componentes.

4.1. Descripción del estado físico

El primer paso en el conocimiento de una sustancia podría ser la descripción de su estado físico. La mayoría de los fármacos utilizados en la actualidad son sólidos.

dos a las condiciones de temperatura y presión ambientales. Los principios activos al estado líquido son menos habituales y aún son menos frecuentes las moléculas activas gaseosas.

Entre los escasos fármacos de naturaleza líquida que se emplean en la actualidad se encuentran el nitrato de amilo (vasodilatador), el clofibrato (antihiperlipidémico), el dimecaprol (antídoto para el envenenamiento producido por arsénico, oro o mercurio), la nitroglicerina (antianginoso), la parametadiona (anticonvulsivante) y el ácido undecilénico (antifúngico), entre otros.

Los principios activos líquidos entrañan algunos problemas adicionales cuando se aborda su preformulación. Muchos de ellos son sustancias volátiles y, en consecuencia, deben de ser manejados en recipientes herméticamente cerrados para aislarlos de la atmósfera y así evitar pérdidas. El nitrato de amilo, por ejemplo, es un líquido amarillento volátil e inflamable incluso a bajas temperaturas. Se formula al estado líquido y se dosifica en ampollas de vidrio selladas que contienen una gasa. En el momento de la administración se rompe la ampolla con los dedos, el líquido humecta la gasa y se producen los vapores que inhala el paciente.

Este tipo de fármacos líquidos no se puede formular en forma de comprimidos, pero la nitroglicerina constituye una excepción. Se formula en comprimidos para su administración sublingual. Como tiene tendencia a liberarse del comprimido durante el período de almacenamiento, es importante que los comprimidos se acondicionen en recipientes de vidrio, si no van provistos de un recubrimiento que les aísle.

1.4.2. Microscopía

El examen microscópico de la materia prima constituye una etapa importante dentro de la fase de preformulación. Esta técnica suministra información sobre la forma de las partículas: si son aciculares, laminares, de aspecto rugoso, etc. Asimismo se puede determinar si son de aspecto cristalino o amorfo. El tamaño de partícula es un parámetro que también se puede determinar por microscopía, e incluso puede proporcionar información de si ha habido modificaciones relativas al tamaño medio o a la forma a causa de la manipulación de la materia prima en alguna fase de los estudios de preformulación, o incluso detectar con las microfotografías las posibles diferencias entre las partículas de un lote a otro.

1.4.3. Tamaño de partícula

La disolución, la reactividad química y la fluidez de una sustancia, así como la homogeneidad de la formulación que la contiene, dependen del tamaño, forma y

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez tiene más auge la utilización de técnicas de difracción de rayo láser y de espectroscopia de correlación fotónica.

1.4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura como fluido y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los elementos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o enfriamiento rápidos o por un proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinidad en un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de fusión, disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir o disolver una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de las formas farmacéuticas se podría producir este cambio, como se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, crecimiento

crystalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absorción, es decir su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

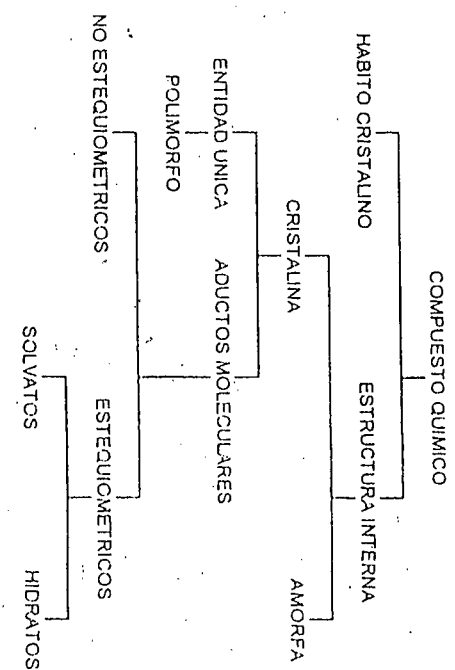


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, las dificultades que entraña su reproducibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una temperatura

morfología de la superficie de las partículas que constituyen dicha sustancia activa. Por ello, tiene gran interés en la fase de preformulación el análisis granulométrico, que proporciona información sobre el tamaño medio de las partículas, su homogeneidad y la forma de las mismas.

Las técnicas de análisis granulométrico habitualmente utilizadas son la microscopía óptica y la tamización analítica. Y para conocer directamente la superficie específica se emplea la técnica de adsorción de gases.

Para utilizar la microscopía óptica es necesario acondicionar previamente la muestra. Se prepara una suspensión de las partículas en un líquido de índice de refracción adecuado y en el que sean prácticamente insolubles. Se deposita una gota de la suspensión entre un portaobjetos y un cubreobjetos y la muestra así preparada se observa al microscopio. Para medir las partículas correctamente el microscopio debe llevar acoplado un ocular Watson. El número de partículas que hay que medir será como mínimo 100. Las partículas, según su tamaño, se agrupan en intervalos cuya amplitud seguirá una progresión previamente fijada y constante.

Cada vez que aumenta la utilización de técnicas de difracción de rayo láser de espectroscopia de correlación fotónica.

4.4. Cristalinidad y polimorfismo

En la figura 1.9 se recogen algunas de las diferentes posibilidades en las que se puede presentar una sustancia al estado sólido. El hábito cristalino y la estructura interna de una sustancia activa puede afectar a alguna de sus características tales como fluidez y estabilidad química. Hábito cristalino es la descripción del aspecto externo de los cristales, mientras que la estructura interna es la disposición de los átomos dentro del sólido. Una sustancia con una misma estructura cristalina interna puede presentarse con diferentes hábitos cristalinos en función de las condiciones en que ha cristalizado.

Por otro lado, se ha de diferenciar en la estructura interna de una sustancia al estado sólido las dos posibilidades de sustancia cristalina y amorfa. En la sustancia cristalina se repite a lo largo de las tres dimensiones del espacio la disposición de los átomos, moléculas o iones. En la sustancia amorfa no aparece esta ordenación. En ocasiones se puede conseguir que una sustancia solidifique al estado amorfo a partir de una disolución mediante precipitación o entriamiento rápidos o por proceso de liofilización.

Las sustancias amorfas son inestables y tienden a transformarse en cristalinidad durante un período de tiempo más o menos prolongado. Dado que sus características de disolución, etc., son diferentes (hay que aportar más energía para fundir una sustancia cristalina que una amorfa), en el período de reposición de formas farmacéuticas se podría producir este cambio, con lo que se verían afectadas sus características macroscópicas (disoluciones que precipitan, creci-

miento cristalino en suspensiones y supositorios), así como su proceso de absorción, es decir, su biodisponibilidad. Esto constituye el mayor inconveniente al incluir una sustancia amorfa en una forma de dosificación.

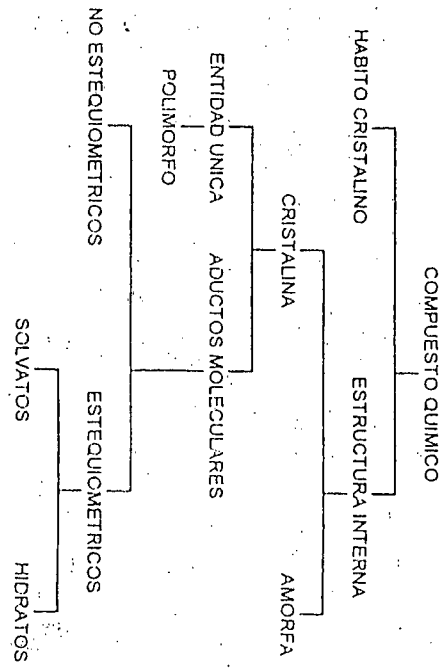


FIGURA 1.9. Diferentes posibilidades en que puede aparecer un compuesto químico al estado sólido.

Un compuesto cristalino puede cristalizar con una determinada cantidad de disolvente. Si el disolvente de cristalización no está en proporciones estequiométricas con la sustancia activa, esta posibilidad al estado sólido se debe rechazar, por las dificultades que entraña su reproducibilidad. Si el disolvente de cristalización está en proporciones estequiométricas, origina los solvatos, de los cuales sólo se incluirán en el estudio de preformulación los hidratos.

La identificación de los hidratos es importante, porque sus parámetros de solubilidad pueden ser significativamente inferiores a los de las formas anhidras, lo que podría redundar en la velocidad y cantidad de fármaco absorbido, al incluir el hidrato en una forma farmacéutica.

En múltiples ocasiones cuando se inicia la preformulación no se tienen tipificadas todas las posibles formas al estado sólido del principio activo y es posible la aparición de diversos polimorfos. "Polimorfismo" es un término técnico que se utiliza en Biología y en Cristalografía para describir el hecho de que un fenómeno natural pueda tener lugar de dos o más formas diferentes.

En Cristalografía el polimorfismo se refiere a materiales cristalinos naturales o sintéticos. Si una sustancia se presenta en dos formas cristalinas, a una temperatura

tura dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces hay más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se han identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza adjuntándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se pase de utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfocristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar alteraciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo que, incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos suficientes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al disolverse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Este hecho se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de cloranfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad. Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproducibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

- Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polímeros hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad de a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un reproducible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se evita en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la pureza de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas utilizadas para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para seguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico, la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que maneja y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

- La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los polímeros que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros usos se puede determinar cualitativamente la pérdida de solubilidad en cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y sublimación, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
- La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
- La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta una muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a los polímeros y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al aplicar esta técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre la posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un fármaco en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que

ra dada, sólo una es estable y la otra es la forma inestable o metastable. A veces y más de dos formas cristalinas, como es el caso del fenobarbital, del que se han identificado hasta once formas diferentes; para su denominación se comienza adjuntándole el término I al polimorfo de mayor punto de fusión, y II, III, etc., a los que presentan puntos de fusión en orden decreciente.

La importancia que puede tener el que un fármaco posea dos o más formas cristalinas se debe a que, al ser entidades químicamente idénticas, pero físicamente diferentes, las características que derivan de su estructura al estado sólido también difieren. Así, presentarán no sólo diferente punto de fusión, sino que también pueden tener diferente densidad, capacidad para fluir, compresibilidad, calores de fusión y disolución, solubilidad, etc. Estas diferencias pueden originar dificultades en los procesos tecnológicos de elaboración de las formas farmacéuticas cuando se desea utilizar un polimorfo a otro. Asimismo, si se trabaja con la forma metastable es probable que durante el almacenamiento de algunas formas farmacéuticas se produzca la transición hacia la más estable, originando, como en el caso de la transición amorfo/cristalino, dificultad en redispersión cuando se trata de suspensiones, crecimiento cristalino, etc.

Por lo anteriormente expuesto, el fenómeno del polimorfismo puede provocar acciones relativas a la biodisponibilidad del fármaco en función del polimorfo incluido en la forma farmacéutica, se administra al organismo. La utilización del polimorfo que tenga mayor solubilidad puede proporcionar niveles sanguíneos diferentes para obtener una acción terapéutica, mientras que la forma estable al verse más lentamente y en menor proporción puede dar lugar a concentraciones en sangre que resulten insuficientes para lograr una acción terapéutica. Esto o se ha puesto de manifiesto en diferentes ocasiones. Así, del palmitato de fenfenicol se conocen dos polimorfos denominados A y B (según la nomenclatura indicada anteriormente les correspondería la denominación I y II). El polimorfo A, más estable y de mayor punto de fusión, presenta menor biodisponibilidad que el polimorfo B, inestable, de menor punto de fusión y mayor solubilidad. Las fases que hay que seguir para investigar el polimorfismo en la nueva molécula serían:

- Recristalización a partir de los disolventes habitualmente empleados en las últimas etapas de la síntesis y en los procesos tecnológicos de elaboración de formas farmacéuticas.
- Identificación de los cristales obtenidos mediante difracción de rayos X y al menos otra técnica de evaluación del polimorfismo como espectroscopia de infrarrojos, calorimetría diferencial de barrido, microscopia, etc.
- Si se confirma la existencia de polimorfos, se cuantifican las características fisicoquímicas que pueden afectar a la biodisponibilidad, estabilidad y reproducibilidad de los procesos de fabricación. Así se determinaría el perfil de solubilidad, estabilidad, morfología cristalina, comportamiento calorimétrico y perfil de humedades de equilibrio.

— Si los resultados indican que las propiedades físicas de los polimorfos hallados pueden afectar a la calidad y/o la biodisponibilidad del fármaco a partir de la forma de dosificación, es necesario desarrollar un proceso reproducible para sintetizar siempre el polimorfo deseado. Si no se puede evitar en la síntesis la mezcla de polimorfos, es necesario realizar un control cuantitativo, previamente validado, para asegurar la proporción de polimorfos.

Actualmente, en los laboratorios farmacéuticos, las técnicas analíticas que se utilizan para caracterizar el estado sólido y detectar así la posible presencia de polimorfos, amorfos, hidratos, etc., son las que se indican a continuación.

Las técnicas de microscopia óptica y electrónica de barrido sirven para distinguir la forma y el aspecto de las partículas; luego proporcionarán información sobre el hábito cristalino y detectarán las sustancias amorfas. La microscopia electrónica de barrido no es una técnica rutinaria dentro del laboratorio farmacéutico por la dificultad que entraña la preparación de la muestra y lo costoso que resulta el manejo y mantenimiento de los equipos.

Existen también distintas técnicas de análisis térmico:

- La microscopia de platina caliente permite detectar visualmente los cambios que sufre una muestra durante el aporte de calor. Entre otros fenómenos se puede determinar cualitativamente la pérdida de disolvente de cristalización, las transformaciones cristalinas, los procesos de fusión y recristalización, la sublimación y recristalización, la descomposición, etc.
- La calorimetría diferencial de barrido (DSC) cuantifica los procesos que sufre una muestra durante su calentamiento, indicando si el proceso es endotérmico (pérdida de disolvente, fusión, etc.) o exotérmico (recristalización, descomposición, etc.). Asimismo, permite detectar la presencia de impurezas, dado que uno de los datos que se pueden calcular por calorimetría diferencial de barrido es la pureza de la sustancia analizada.
- La termogravimetría mide los cambios de peso que experimenta la muestra al aumentar la temperatura o a lo largo del tiempo a una temperatura determinada.

En la figura 1.10 se recogen las curvas de DSC correspondientes a dos polimorfos y un hidrato de la prednisolona.

La técnica de difracción de rayos X en polvo proporciona un espectro que es característico de la sustancia activa e indica si es amorfo o cristalino. Al ser una técnica no destructiva, permite su utilización en la caracterización incluso de sustancias cuyo tamaño de lote es muy reducido. Cuando existen dudas sobre una posible recristalización a partir de un amorfo, o de transformación de un polimorfo en otro, esta técnica proporciona resultados concluyentes, puesto que se dice

11
p501

que el espectro de rayos X es como la huella digital de cualquier compuesto al estado sólido.

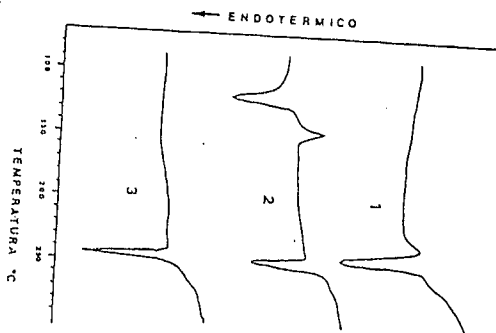


FIGURA 1.10. Curvas de DSC de prednisolono: (1) forma I, anhidra; (2) hidrato de la forma I; (3) forma II.

En la figura 1.10 se recogen los espectros de difracción de rayos X de las diferentes formas de ampicilina según la Farmacopea de los Estados Unidos de 1995 (USP 23).

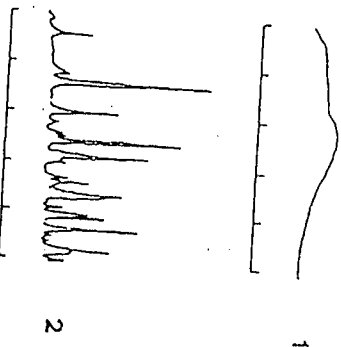


FIGURA 1.11. Espectros de difracción de rayos X de cuatro formas sólidas de ampicilina (USP 23): (1) ampicilina amorfo (anhidro), (2) ampicilina trihidrato.

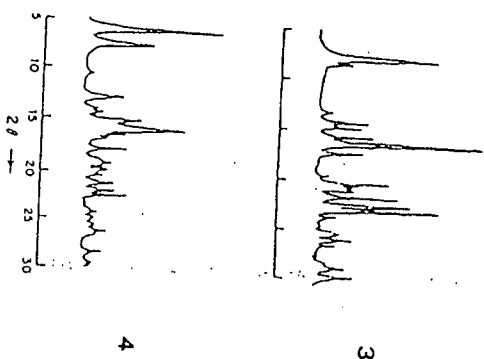


FIGURA 1.11. (continuación) (3) polimorfo 1 de ampicilina anhidra, (4) polimorfo 2 de ampicilina anhidra.

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión de un principio activo puede realizarse fundamentalmente tres técnicas:

- Método del capilar.
- Microscopia de platina caliente.
- Calorimetría diferencial de barrido.

El método del capilar consiste en la observación directa, o bajo lupa, de la introducida en un capilar, el cual se encuentra en contacto con una placa con calentamiento programado. Así se obtiene información sobre el punto de fusión, pero resulta difícil determinar de forma exacta el punto de fusión de las partículas, tal y como se indicó en el apartado de polimorfismo. El microscopio equipado con una platina que se calienta a una velocidad controlable y se registra el inicio de la fusión, la temperatura a la que funde la mitad de la muestra y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido proporciona, no sólo el punto de fusión exacto, sino también el calor de fusión. La presencia de impurezas se detecta a través del método de análisis térmico como se ha comentado anteriormente. En la figura 1.12 se recogen las curvas DSC del ácido benzoico con diferentes grados de impureza.

que el espectro de rayos X es como la huella digital de cualquier compuesto al estado sólido.

5601

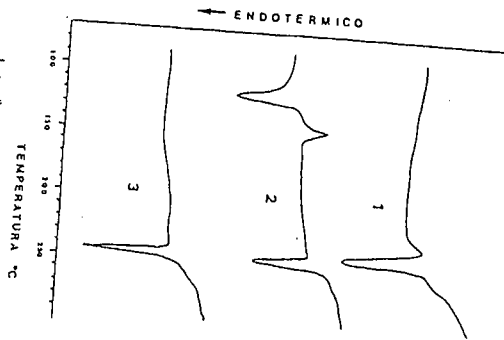


FIGURA 1.10. Curvas de DSC de prednisolona: (1) forma I, anhidro; (2) hidrato de la forma I; (3) forma II.

En la figura 1.10 se recogen los espectros de difracción de rayos X de las diferentes formas de ampicilina según la Farmacopea de los Estados Unidos de 1995 (USP 23).

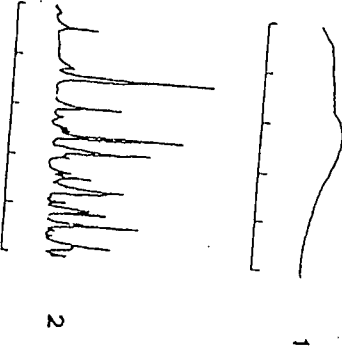


FIGURA 1.11. Espectros de difracción de rayos X de cuatro formas sólidas de ampicilina (USP 23): (1) ampicilina amorfa (anhidro), (2) ampicilina trihidrato.

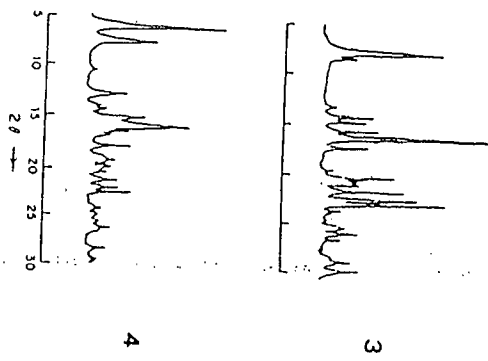


FIGURA 1.11. (continuación) (3) polimorfo 1 de ampicilina anhidro, (4) polimorfo 2 de ampicilina anhidro.

1.4.5. Punto de fusión

La determinación del punto de fusión de un principio activo puede medirse utilizando fundamentalmente tres técnicas:

- Método del capilar.
- Microscopía de platina caliente.
- Calorimetría diferencial de barrido.

El método del capilar consiste en la observación directa, o bajo lupa, de la muestra introducida en un capilar, el cual se encuentra en contacto con una pieza metálica con calentamiento programado. Así se obtiene información sobre el intervalo de fusión, pero resulta difícil determinar de forma exacta el punto de fusión.

La microscopía de platina caliente permite la observación microscópica de las partículas, tal y como se indicó en el apartado de polimorfismo. El microscopio va equipado con una platina que se calienta a una velocidad controlable y se puede registrar el inicio de la fusión, la temperatura a la que funde la mitad de la muestra y la fusión total.

La calorimetría diferencial de barrido proporciona, no sólo el punto de fusión exacto, sino también el calor de fusión. La presencia de impurezas se detecta con este método de análisis térmico como se ha comentado anteriormente. En la figura 1.12 se recogen las curvas de DSC del ácido zoico con diferentes grados de impurezas.

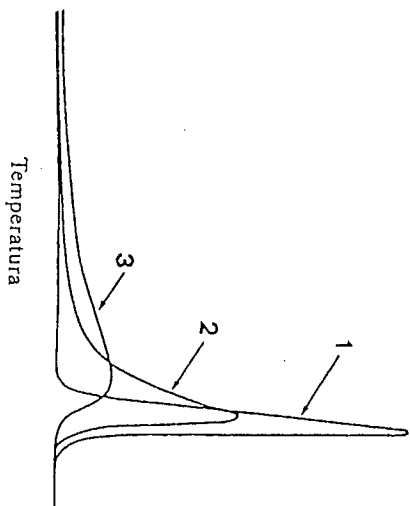


Figura 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico puro, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

1.4.6. Solubilidad

Uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. Tanto si el posible fármaco se va a incluir en una forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se llevaría a cabo, bien después de la administración (formas sólidas), inmediatamente antes de ésta (formas de disolución extemporánea) o en la etapa de fabricación (formas líquidas).

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales que se obtienen después de la administración oral suelen ser bastante frecuentes en el caso de fármacos poco hidrosolubles.

El polimorfismo, el grado de hidratación, la cristalinidad, así como el que el fármaco se presente como una u otra sal son factores que condicionan su solubilidad. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles, se diseñarán teniendo en cuenta los factores citados. Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen:

- Determinación de pK_a .
- Influencia de la temperatura.
- Perfil de solubilidad en función del pH.
- Coeficiente de reparto.
- Mecanismos de solubilización.
- Velocidad de disolución.

Al realizar un estudio de solubilidad o de velocidad de disolución se prefijar factores como la temperatura, el pH del medio, la composición del medio, etc. Para determinar la solubilidad en equilibrio de un soluto en un disolvente mantiene un exceso de soluto en el disolvente elegido a temperatura constante. Después de transcurrido un período de tiempo suficiente para alcanzar la solución, se procede a filtrar el líquido y se evalúa la cantidad de soluto disuelto. El soluto es un líquido inmiscible (líquido oleoso), hay que recurrir a la centrifugación para eliminar la fracción no disuelta.

En el caso de sustancias no estables en medio acuoso, la determinación de solubilidad se realizará de forma similar, pero los datos obtenidos serán evaluados de forma diferente a la habitual para evitar errores.

Los estudios de solubilidad se suelen hacer en agua, ClH_3CO_2Na , ClH_3CO_2H y pH 0,1M, todos a temperatura ambiente, así como en solución amortiguadora de pH 3 a 37 °C. Estos últimos datos son útiles cuando se vayan a preparar formulaciones suspensivas y disoluciones para estudios farmacológicos y de toxicidad.

Los estudios de solubilidad *in vitro* no predicen la acción biológica de una sustancia, pero proporcionan información útil para los posteriores estudios *in vivo* para la etapa de desarrollo, antes de evaluar el fármaco en seres humanos.

A) Determinación de pK_a

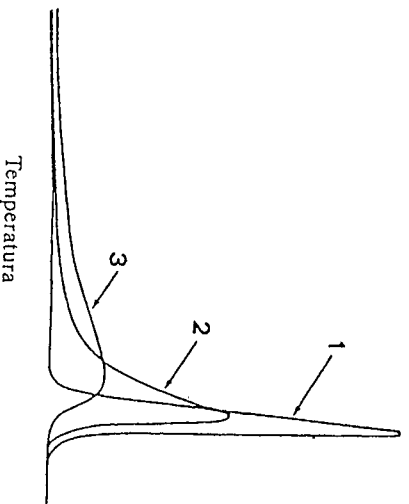
En el caso de sustancias con carácter ácido o básico débil, la determinación de su pK_a reviste gran interés, dado que la relación numérica entre el pK_a del fármaco y el pH del medio condiciona su grado de ionización y, como es sabido, términos generales, sólo las formas no ionizadas son susceptibles de absorberse a través de membrana.

En los ácidos carboxílicos la forma ionizada absorbe con frecuencia en la región del ultravioleta y su concentración puede determinarse por espectrofotometría directa. La forma no ionizada absorberá a diferente longitud de onda, de forma que la relación forma ionizada/forma no ionizada podrá determinarse en una serie de soluciones amortiguadoras de diferentes valores de pH. Así, el valor de pK_a corresponderá a la ordenada al origen que se obtiene al representar el $\log$ de la relación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK_a + \log \left(\frac{A^-}{AH} \right)$$

B) Influencia de la temperatura

En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico; por lo tanto, al aumentar la temperatura, aumentará el parámetro solubilidad. Pero no



CURVA 1, 12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

4.6. Solubilidad

Uno de los estudios de mayor interés en preformulación es el dedicado al conocimiento de la disolución del fármaco, etapa previa a su absorción. Tanto si el fármaco se va a incluir en una forma sólida como en una forma líquida, la disolución es un proceso que siempre se llevaría a cabo, bien después de la administración (formas sólidas), inmediatamente antes de ésta (formas de disolución extemporánea) o en la etapa de fabricación (formas líquidas).

Se ha observado que los fármacos que presentan baja solubilidad en fluidos acuosos a menudo presentan una absorción escasa o errática. Asimismo, las variaciones en los niveles plasmáticos interindividuales e intraindividuales que se obtienen después de la administración oral suelen ser bastante frecuentes en el caso de fármacos poco solubles.

El polimorfismo, el grado de hidratación, la cristalinidad, así como el que el fármaco se presente como una u otra sal son factores que condicionan su solubilidad. En consecuencia, los estudios de solubilidad, sobre todo de fármacos poco solubles, se diseñarán teniendo en cuenta los factores citados. Los estudios de solubilidad en la etapa de preformulación incluyen:

- Determinación de pK_a .
- Influencia de la temperatura.
- Perfil de solubilidad en función del pH.
- Coeficiente de reparto.
- Mecanismos de solubilización.
- Velocidad de disolución.

Al realizar un estudio de solubilidad o de velocidad de disolución se han de prefiar factores cómo la temperatura, el pH del medio, la composición del medio, etc. Para determinar la solubilidad en equilibrio de un soluto en un disolvente, se mantiene un exceso de soluto en el disolvente elegido a temperatura constante. Después de transcurrido un período de tiempo suficiente para alcanzar la saturación, se procede a filtrar el líquido y se evalúa la cantidad de soluto disuelto. Si el soluto es un líquido inmiscible (líquido oleoso), hay que recurrir a la centrifugación para eliminar la fracción no disuelta.

En el caso de sustancias no estables en medio acuoso, la determinación de su solubilidad se realizará de forma similar, pero los datos obtenidos serán evaluados de forma diferente a la habitual para evitar errores.

Los estudios de solubilidad se suelen hacer en agua, ClH 0,01M, ClH 0,1M y NaOH 0,1M, todos a temperatura ambiente, así como en solución amortiguadora de pH 7,4 a 37 °C. Estos últimos datos son útiles cuando se vayan a preparar formulaciones como suspensiones y disoluciones para estudios farmacológicos y de toxicidad.

Los estudios de solubilidad *in vitro* no predicen la acción biológica de una sustancia, pero proporcionan información útil para los posteriores estudios *in vivo* y para la etapa de desarrollo, antes de evaluar el fármaco en seres humanos.

A) Determinación de pK_a

En el caso de sustancias con carácter ácido o básico débil, la determinación de su pK_a reviste gran interés, dado que la relación numérica entre el pK_a del fármaco y el pH del medio condiciona su grado de ionización y, como es sabido, en términos generales, sólo las formas no ionizadas son susceptibles de absorción a través de membrana.

En los ácidos carboxílicos la forma ionizada absorbe con frecuencia en la región del ultravioleta y su concentración puede determinarse por espectrofotometría directa. La forma no ionizada absorberá a diferente longitud de onda, de forma que la relación forma ionizada/forma no ionizada podrá determinarse en una serie de soluciones amortiguadoras de diferentes valores de pH. Así, el valor del pK_a corresponderá a la ordenada al origen que se obtiene al representar el pH frente al logaritmo de la relación fracción ionizada/fracción no ionizada, según la ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pK + \log \left(\frac{A^-}{AH} \right) \quad [1.2]$$

B) Influencia de la temperatura

En la mayoría de los casos, la disolución es un proceso endotérmico; por tanto, al aumentar la temperatura, aumentará el parámetro solubilidad. Pero no pue-

2801

de olvidarse que para algunos solutos su disolución es un proceso que transcurre con despendimiento energético, en cuyo caso un aumento de la temperatura supondría una disminución en la solubilidad. El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil a la hora de diseñar una forma de dosificación para fijar las condiciones de almacenamiento.

C) Perfil de solubilidad en función del pH

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior de determinación del pKa, el pH del medio donde se lleva a cabo la disolución condiciona la solubilidad de los solutos con carácter ácido y básico débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la expresión:

$$S = S_{AH} + C_A \quad [1.3]$$

donde S es la solubilidad total, S_{AH} es la solubilidad de la forma no ionizada, y C_A es la concentración de la forma ionizada.

D) Coeficiente de reparto

El coeficiente de reparto es una medida de la lipofilia de un compuesto. Se determina la solubilidad de la sustancia activa en fase acuosa (por lo general agua) y en fase oleosa (habitualmente octanol) mediante el contacto directo de las dos fases. Se mantiene el sistema a temperatura constante en agitación para favorecer la saturación de los dos medios. Una vez que se ha alcanzado el equilibrio, se separan las dos fases inmiscibles y se determina la concentración de fármaco disuelto en cada una de ellas.

Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede estar muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto aceite/agua.

En el caso de emulsiones de administración parenteral, el valor del coeficiente de reparto proporciona información sobre la duración de efectos del fármaco. Si el coeficiente de reparto es alto (favorable a la fase lipídica), cabe esperar un efecto sostenido si el medicamento se disuelve en la fase oleosa de la emulsión. Los datos de coeficiente de reparto también resultan útiles para poder a punto métodos de separación analítica en la valoración del fármaco.

E) Mecanismos de solubilización

En el caso de sustancias activas que presenten baja solubilidad en fluidos acuosos, se deben incluir en la fase de preformulación estudios destinados a solubilizar dicho principio activo. Una forma de incrementar la solubilidad es incorporar cosolvente al sistema acuoso. Como cosolvente para preparar formas líquidas suele utilizarse propilenglicol, etanol, glicerina, dimetilacetamida, polietilenglicol, etc., formando mezclas binarias con agua, o ternarias si dos cosolventes se incorporan al agua. Estas mezclas tienen como finalidad presentar un valor de constante dieléctrica adecuado a los requisitos de solubilidad de las sustancias activas por hidrosolubles. Así, estas mezclas binarias y ternarias se utilizan para preparar formas líquidas de fármacos como reserpina, digoxina, diazepam, clordiazepóxido, fenitoína, etc.

La complejación es otra forma de mejorar la solubilidad en agua de compuestos insolubles. La complejación puede describirse según la expresión:

$$n[D]_f + m[L]_f = [D_n : L_m]_f \quad [1.4]$$

donde $[D]_f$ es la concentración del fármaco libre en disolución, $[L]_f$ la concentración del ligando libre en disolución, y $[D_n : L_m]_f$ la concentración del complejo en disolución.

Un complejo es una entidad que se forma cuando dos moléculas, como, por ejemplo, un fármaco y un agente solubilizante (ligando), se unen entre sí por fuerzas débiles tipo dipolo-dipolo o enlace de hidrógeno. Para que tenga lugar la formación del complejo es necesario que las moléculas de fármaco y ligando sean capaces de dar o aceptar un par de electrones. En el clásico ejemplo del complejo formado entre benzocaína y cafeína, la unión se produce debido a la parcial carga negativa del oxígeno del carboxilo de la benzocaína y la parcial carga positiva del nitrógeno de la cafeína.

La formación de un complejo soluble se puede determinar con la técnica de solubilidad de fases.

Otra forma de mejorar la solubilidad puede ser con la incorporación a la formulación, al estado sólido o en disolución, de un agente tensioactivo, preferentemente de carácter no iónico, en concentraciones tales que, al disolverse, se encuentren a concentraciones por encima de la crítica micelar. Así, las micelas formadas pueden ocultar en su interior parte de las moléculas del soluto no hidrosoluble, aumentando su solubilidad en medios acuosos.

de olvidarse que para algunos solutos su disolución es un proceso que transcurre con desprendimiento energético, en cuyo caso un aumento de la temperatura supondría una disminución en la solubilidad. El conocimiento de la influencia de la temperatura en la solubilidad es útil a la hora de diseñar una forma de dosificación y para fijar las condiciones de almacenamiento.

C) Perfil de solubilidad en función del pH

Tal y como se ha indicado en el apartado anterior de determinación del pKa, el pH del medio donde se lleva a cabo la disolución condiciona la solubilidad de los solutos con carácter ácido y básico débil. La solubilidad total será función de la solubilidad de la forma no ionizada (independiente del pH del medio) y la solubilidad de la forma ionizada (dependiente del pH del medio), según la expresión:

$$S = S_{AH} + C_A$$

[1.3]

donde S es la solubilidad total, S_{AH} es la solubilidad de la forma no ionizada, y C_A la concentración de la forma ionizada.

Coefficiente de reparto

El coeficiente de reparto es una medida de la lipofilia de un compuesto. Se determina la solubilidad de la sustancia activa en fase acuosa (por lo general agua) y en fase oleosa (habitualmente octanol) mediante el contacto directo de las dos fases. Se mantiene el sistema a temperatura constante en agitación para favorecer la distribución de los dos medios. Una vez que se ha alcanzado el equilibrio, se separan las dos fases inmiscibles y se determina la concentración de fármaco disuelto en cada una de ellas.

Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto acuosa-oleosa.

En el caso de emulsiones de administración parenteral, el valor del coeficiente de reparto proporciona información sobre la duración de efectos del fármaco, sosteniendo si el medicamento se disuelve en la fase lipídica, cabe esperar un coeficiente de reparto también resultan útiles para poner a punto métodos de separación analítica en la valoración del fármaco.

E) Mecanismos de solubilización

En el caso de sustancias activas que presenten baja solubilidad en fluidos acuosos, se deben incluir en la fase de preformulación estudios destinados a solubilizar dicho principio activo. Una forma de incrementar la solubilidad es incorporar un cosolvente al sistema acuoso. Como cosolvente para preparar formas líquidas se suele utilizar propilenglicol, etanol, glicerina, dimetilacetamida, polietilenglicol, etc., formando mezclas binarias con agua, o ternarias si dos cosolventes se incorporan al agua. Estas mezclas tienen como finalidad presentar un valor de constante dieléctrica adecuado a los requisitos de solubilidad de las sustancias activas poco hidrosolubles. Así, estas mezclas binarias y ternarias se utilizan para preparar formas líquidas de fármacos como reserpina, digoxina, diazepam, clordiazepóxido, fenitoína, etc.

La complejación es otra forma de mejorar la solubilidad en agua de compuestos insolubles. La complejación puede describirse según la expresión:

$$n[D] + m[L] = [D_n : L_m] \quad [1.4]$$

donde $[D]$ es la concentración del fármaco libre en disolución, $[L]$ la concentración del ligando libre en disolución, y $[D_n : L_m]$ la concentración del complejo en disolución.

Un complejo es una entidad que se forma cuando dos moléculas, como, por ejemplo, un fármaco y un agente solubilizante (ligando), se unen entre sí por fuerzas débiles tipo dipolo-dipolo o enlace de hidrógeno. Para que tenga lugar la formación del complejo es necesario que las moléculas de fármaco y ligando sean capaces de dar o aceptar un par de electrones. En el clásico ejemplo del complejo formado entre benzocaina y cafeína, la unión se produce debido a la parcial carga negativa del oxígeno del carboxilo de la benzocaina y la parcial carga positiva del nitrógeno de la cafeína.

La formación de un complejo soluble se puede determinar con la técnica de solubilidad de fases.

Otra forma de mejorar la solubilidad puede ser con la incorporación a la formulación, al estado sólido o en disolución, de un agente tensioactivo, preferentemente de carácter no iónico, en concentraciones tales que, al disolverse, se encuentren a concentraciones por encima de la crítica micelar. Así, las micelas formadas pueden ocultar en su interior parte de las moléculas del soluto no hidrosoluble, aumentando su solubilidad en medios acuosos.

F) Velocidad de disolución

La disolución de un soluto al estado sólido está influenciada por diferentes propiedades físicoquímicas, como la estructura cristalina, la forma y el tamaño de las partículas, la solubilidad y la humectabilidad de las partículas.

Dentro de una misma sustancia con idéntica forma y hábito cristalino, el tamaño de partícula es el factor que condiciona el tiempo que tarda en disolverse el sólido.

Las condiciones para realizar estos ensayos se encuentran normalizadas en las farmacopeas. De esta manera, se regulan las siguientes condiciones que pueden influir en los ensayos de disolución:

- Tipo de recipiente (vaso).
- Medio de disolución.
- Temperatura.
- Tipo de agitador y velocidad de agitación.

El recipiente y sus medidas se encuentran descritos en la farmacopea; suelen ser de vidrio, con fondo redondo, con una capacidad de 1.000 ml. Si el principio activo es muy insoluble, puede ser necesario utilizar recipientes más grandes.

El medio de disolución suele ser acuoso, ya que éste es el medio fisiológico normal en el que se debe producir la disolución del principio activo en el organismo. Generalmente se emplea un volumen de líquido de 900 ml. Es muy frecuente utilizar soluciones amortiguadoras con distinto pH que varían entre pH 1 hasta pH neutro de 7,4. Estos son los valores de pH que presentan los fluidos con los que se van a encontrar los medicamentos que se ingerirán por vía oral al atravesar las distintas partes del tracto digestivo. Los estudios a distintos pH pueden predecir si el principio activo se va a disolver en el estómago o en el intestino y a qué velocidad. En comprimidos recubiertos, la utilización de soluciones amortiguadoras y el estudio de la velocidad de disolución puede servir como medio de control de calidad para saber si las cubiertas son o no gastroresistentes, de cesión sostenida... En ocasiones, además de soluciones amortiguadoras, se añaden al medio de disolución enzimas o tensioactivos para intentar reproducir con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, donde puede haber secreciones de enzimas como pancreatina o tripsina y tensioactivos como las sales biliares.

La temperatura de los ensayos suele ser de 37 °C, aunque existe la posibilidad de utilizar otras distintas. Por ejemplo, para estudiar la cesión en formulaciones tóxicas, se pueden utilizar temperaturas menores (la piel suele estar aproximadamente a 32 °C).

Existen varios dispositivos de agitación que simulan los movimientos peristálticos que existen en el tracto digestivo a los que van a estar expuestos los medicamentos administrados por vía oral. Normalmente se utilizan dos dispositivos de rotación conocidos como "de cestillo" o "de palas". En el sistema de cestillo el medicamento se encuentra en el interior de un cilindro metálico formado por una

mall, mientras que en el dispositivo de palas el medicamento se encuentra en el fondo del vaso en el que se produce una agitación a consecuencia del giro de las palas. Las velocidades de giro en ambos casos varían según el medicamento, normalmente entre 25 y 150 rpm.

Los métodos de farmacopea pueden variar, dependiendo del sistema de disolución y la colocación de la muestra que se vaya a estudiar: cestillo (aparato 1 de USP 23), paletas (aparato 2 de USP 23), disco para formulaciones tóxicas (aparato USP 23), cilindro para preparados transdérmicos tóxicos (aparato 4 de USP 23), disco con movimiento rotatorio para formulaciones tóxicas (aparato 5 de USP 23). Los aparatos también pueden ser de flujo continuo, en los que, como su nombre indica, el líquido en que se estudia la disolución está pasando constantemente el dispositivo donde se localiza el medicamento. De este último sistema existen variantes para estudiar formas orales sólidas (comprimidos, cápsulas) o semisólidas de administración rectal o vaginal (supositorios y óvulos).

1.4.7. Propiedades de flujo

Las sustancias pulverulentas de interés en la industria farmacéutica se pueden subdividir en dos grupos según sus propiedades de flujo:

- Sustancias de flujo libre.
- Sustancias cohesivas.

Las propiedades de flujo de una sustancia pulverulenta están afectadas por cambios de tamaño de partícula, la densidad, la forma, las cargas electrostáticas, la humedad absorbida, factores que pueden producirse durante la etapa de fabricación o en el curso de la fabricación. Como resultado, una sustancia activa que inicialmente presentaba buenas propiedades de flujo puede volverse cohesiva a lo largo de la etapa de desarrollo, lo que obliga a cambiar completamente la formulación. Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer de forma cuantitativa las modificaciones debidas a la incorporación de cada nuevo componente y también sirven para orientar los tratamientos a efectuar con el fin de mejorar el flujo sea óptimo. Para medir la fluidez se pueden utilizar mecanismos, más o menos complicados que permitan evaluar la velocidad de caída de la masa y la fluidez a través de orificios de diferentes diámetros.

La densidad aparente, el ángulo de reposo y la compresibilidad son caracteres o parámetros íntimamente relacionados con la fluidez de una masa pulverulenta.

A) Densidad aparente

La densidad aparente de un sólido depende fundamentalmente del método de cristalización empleado en su purificación y del grado de pulverización. Cuando

F) Velocidad de disolución

La disolución de un soluto al estado sólido está influenciada por diferentes propiedades fisicoquímicas, como la estructura cristalina, la forma y el tamaño de las partículas, la solubilidad y la humectabilidad de las partículas.

Dentro de una misma sustancia con idéntica forma y hábito cristalino, el tamaño de partícula es el factor que condiciona el tiempo que tarda en disolverse el sólido. Las condiciones para realizar estos ensayos se encuentran normalizadas en las farmacopeas. De esta manera, se regulan las siguientes condiciones que pueden influir en los ensayos de disolución:

- Tipo de recipiente (vaso).
- Medio de disolución.
- Temperatura.
- Tipo de agitador y velocidad de agitación.

El recipiente y sus medidas se encuentran descritos en la farmacopea; suelen ser de vidrio, con fondo redondo, con una capacidad de 1.000 ml. Si el principio activo es muy insoluble, puede ser necesario utilizar recipientes más grandes. El medio de disolución suele ser acuoso, ya que éste es el medio fisiológico normal en el que se debe producir la disolución del principio activo en el organismo.

Generalmente se emplea un volumen de líquido de 900 ml. Es muy frecuente utilizar soluciones amortiguadoras con distinto pH que varían entre pH 1 hasta pH 7,4. Estos son los valores de pH que presentan los fluidos con los que se va a encontrar los medicamentos que se ingerirán por vía oral al atravesar las distintas partes del tracto digestivo. Los estudios a distintos pH pueden predecir si el principio activo se va a disolver en el estómago o en el intestino y a qué velocidad. Los comprimidos recubiertos, la utilización de soluciones amortiguadoras y el estudio de la velocidad de disolución puede servir como medio de control de calidad para saber si las cubiertas son o no gastroresistentes, de cesión sostenida... En ocasiones, además de soluciones amortiguadoras, se añaden al medio de disolución enzimas o tensioactivos para intentar reproducir con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, donde puede haber secreciones de enzimas como pancreatina o tripsina y tensioactivos como las sales biliares.

La temperatura de los ensayos suele ser de 37 °C, aunque existe la posibilidad de utilizar otras distintas. Por ejemplo, para estudiar la cesión en formulaciones que se pueden utilizar temperaturas menores (la piel suele estar aproximadamente a 32 °C).

Existen varios dispositivos de agitación que simulan los movimientos peristálticos que existen en el tracto digestivo a los que van a estar expuestos los medicamentos administrados por vía oral. Normalmente se utilizan dos dispositivos de disolución conocidos como "de cestillo" o "de palas". En el sistema de cestillo el medicamento se encuentra en el interior de un cilindro metálico formado por una

mall, mientras que en el dispositivo de palas el medicamento se encuentra en el fondo del vaso en el que se produce una agitación a consecuencia del giro de unas paletas. Las velocidades de giro en ambos casos varían según el medicamento generalmente entre 25 y 150 rpm.

Los métodos de farmacopea pueden variar, dependiendo del sistema de agitación y la colocación de la muestra que se vaya a estudiar: cestillo (aparato 1 de USP 23), paletas (aparato 2 de USP 23), disco para formulaciones tópicas (aparato 3 de USP 23), cilindro para preparados transdérmicos tópicos (aparato 4 de USP 23), disco con movimiento rotatorio para formulaciones tópicas (aparato 5 de USP 23). Los aparatos también pueden ser de flujo continuo, en los que, como su nombre indica, el líquido en que se estudia la disolución está pasando constantemente por el dispositivo donde se localiza el medicamento. De este último sistema existen distintas variantes para estudiar formas orales sólidas (comprimidos, cápsulas, gránulos) o semisólidas de administración rectal o vaginal (supositorios y óvulos).

1.4.7. Propiedades de flujo

Las sustancias pulverulentas de interés en la industria farmacéutica se pueden subdividir en dos grupos según sus propiedades de flujo:

- Sustancias de flujo libre.
- Sustancias cohesivas.

Las propiedades de flujo de una sustancia pulverulenta están afectadas por los cambios de tamaño de partícula, la densidad, la forma, las cargas electrostáticas y la humedad absorbida, factores que pueden producirse durante la etapa de formulación o en el curso de la fabricación. Como resultado, una sustancia activa que inicialmente presentaba buenas propiedades de flujo puede volverse cohesiva durante la etapa de desarrollo, lo que obliga a cambiar completamente la formulación. Los estudios de fluidez en la etapa de preformulación permiten conocer de forma cuantitativa las modificaciones debidas a la incorporación de cada nuevo componente y también sirven para orientar los tratamientos a efectuar con el fin de que el flujo sea óptimo. Para medir la fluidez se pueden utilizar mecanismos más o menos complicados que permitan evaluar la velocidad de caída de la masa pulverulenta a través de orificios de diferentes diámetros.

La densidad aparente, el ángulo de reposo y la compresibilidad son características o parámetros íntimamente relacionados con la fluidez de una masa pulverulenta.

A) Densidad aparente

La densidad aparente de un sólido depende fundamentalmente del método de cristalización empleado en su purificación y del grado de pulverización. Cuando la

densidad aparente de una sustancia no es la adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa.

El valor numérico de densidad aparente de una materia activa tiene gran interés sobre todo en los casos siguientes:

- Cuando se va a dosificar una dosis grande en cápsulas o sobres.
- Cuando va a formar parte de una formulación en la que es minoritaria y su densidad es muy diferente de la del resto de los componentes.

Para evaluar la densidad aparente, ha de distinguirse entre la densidad aparente de la masa sólida sin manipular y la densidad aparente de la masa sólida apelmazada. El método implica pesar 100 gramos del producto y dejarlos caer en una probeta. El volumen que ocupe servirá para determinar la densidad aparente de la masa sólida sin apelmazar (ecuación 1.5). A continuación se deja caer desde una altura de 3 mm la probeta cargada 1.250 veces, consiguiendo así su apelmazamiento (normas DIN). Se anota el nuevo valor de volumen que ocupa la masa apelmazada, que servirá para determinar la densidad aparente de la masa apelmazada (ecuación 1.6). Es decir:

$$da = m/va \quad [1.5]$$

$$daa = m/vaa \quad [1.6]$$

donde *da* es la densidad aparente de la masa sin apelmazar; *m* es la masa de la sustancia; *va* es el volumen que ocupa la masa sin apelmazar; *daa* es la densidad aparente de la masa apelmazada; y *vaa* es el volumen que ocupa la masa apelmazada.

Así mismo, siempre que sea posible, se calculará la densidad real de la sustancia, para lo que se puede utilizar el método del picnómetro.

B) Ángulo de reposo

Cuando una masa pulverulenta se deja caer libremente, las partículas de sólido se agrupan formando un cono. El ángulo formado por la horizontal y la generatriz del cono se denomina "ángulo de reposo" y su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir de la masa pulverulenta. Así, se considera que las sustancias con ángulo inferior a 25 °C fluyen libremente, mientras que las que tienen un ángulo superior a 45 °C son sustancias cohesivas en las que se tiene que mejorar su fluidez.

C) Compresibilidad

El término "compresibilidad" se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Numéricamente es una relación de densidades diferentes de la masa sin apelmazar y apelmazada, según la expresión:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = (daa - da/daa) 100$$

La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez. En el cuadro 1.3 se recogen los valores de compresibilidad y fluidez de algunos excipientes.

CUADRO 1.3 Características de fluidez y compresibilidad de diferentes excipientes de uso farmacéutico

MATERIAL	COMPRESIBILIDAD	FLUIDEZ
Celulob	11	Excelente
Emcompress	15	Excelente
Locoso monohidrato	19	Aceptable
Almidón de maíz	26	Débil
Estearato magnésico	31	Débil
Dióxido de titanio	34	Malo
Tolco	49	Malo

1.4.8. Estabilidad

El principio activo es el objeto de los estudios de estabilidad a nivel de preformulación. Normalmente, las características de estabilidad de las sustancias auxiliares empleadas en una formulación son conocidas. Si no es así, se procede de la misma forma que con las sustancias activas.

Los objetivos de un programa de estabilidad en la etapa de preformulación son:

- Establecer las principales causas de alteración o factores de inestabilidad del principio activo (efecto de la luz, temperatura, humedad, oxígeno y pH del medio).
- Determinar las vías de degradación y la cinética a las que cursan (orden cero, orden uno, etc.).
- Identificar o establecer la naturaleza de los posibles productos de degradación.
- Obtener información para el diseño de estudios sucesivos.

densidad aparente de una sustancia no es la adecuada, se puede modificar este parámetro por pulverización o mediante la incorporación a la formulación de sustancias con densidad bastante diferente a la de la sustancia activa.

El valor numérico de densidad aparente de una materia activa tiene gran importancia sobre todo en los casos siguientes:

- Cuando se va a dosificar una dosis grande en cápsulas o sobres.
- Cuando va a formar parte de una formulación en la que es minoritaria y su densidad es muy diferente de la del resto de los componentes.

Para evaluar la densidad aparente, ha de distinguirse entre la densidad aparente de la masa sólida sin manipular y la densidad aparente de la masa sólida apelmazada. El método implica pesar 100 gramos del producto y dejarlos caer en una probeta. El volumen que ocupe servirá para determinar la densidad aparente de la masa sólida sin apelmazar (ecuación 1.5). A continuación se deja caer desde una probeta de 3 mm la probeta cargada 1.250 veces, consiguiendo así su apelmazamiento (masa DIN). Se anota el nuevo valor de volumen que ocupa la masa apelmazada que servirá para determinar la densidad aparente de la masa apelmazada (ecuación 1.6). Es decir:

$$da = m/va \quad [1.5]$$

$$daa = m/vaa \quad [1.6]$$

de *da* es la densidad aparente de la masa sin apelmazar; *m* es la masa de la sustancia; *va* es el volumen que ocupa la masa sin apelmazar; *daa* es la densidad aparente de la masa apelmazada; y *vaa* es el volumen que ocupa la masa apelmazada.

Así mismo, siempre que sea posible, se calculará la densidad real de la sustancia para lo que se puede utilizar el método del picnómetro.

Ángulo de reposo

Cuando una masa pulverulenta se deja caer libremente, las partículas de sólidos se agrupan formando un cono. El ángulo formado por la horizontal y la generatriz del cono se denomina "ángulo de reposo" y su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir de la masa pulverulenta. Así, se considera que las sustancias con ángulo inferior a 25 °C fluyen libremente, mientras que las que tienen un ángulo superior a 45 °C son sustancias cohesivas en las que se tiene que mejorar su fluidez.

C) Compresibilidad

El término "compresibilidad" se refiere a la capacidad de las sustancias pulverulentas para compactarse. Numéricamente es una relación de densidades aparentes de la masa sin apelmazar y apelmazada, según la expresión:

$$\text{Compresibilidad (\%)} = (daa - da/daa) 100 \quad [1.7]$$

La compresibilidad de una masa pulverulenta está en relación inversa a su fluidez. En el cuadro 1.3 se recogen los valores de compresibilidad y fluidez de algunos excipientes.

CUADRO 1.3
Características de fluidez y compresibilidad de diferentes excipientes de uso farmacéutico

MATERIAL	COMPRESIBILIDAD	FLUIDEZ
Cellob	11	Excelente
Emcompress	15	Excelente
Lactosa monohidrato	19	Aceptable
Almidón de maíz	26	Débil
Estearato magnésico	31	Débil
Dioxido de titanio	34	Malo
Tolco	49	Malo

1.4.8. Estabilidad

El principio activo es el objeto de los estudios de estabilidad a nivel de preformulación. Normalmente, las características de estabilidad de las sustancias auxiliares empleadas en una formulación son conocidas. Si no es así, se procede de la misma forma que con las sustancias activas.

Los objetivos de un programa de estabilidad en la etapa de preformulación son:

- Establecer las principales causas de alteración o factores de inestabilidad del principio activo (efecto de la luz, temperatura, humedad, oxígeno y pH del medio).
- Determinar las vías de degradación y la cinética a las que cursan (orden cero, orden uno, etc.).
- Identificar o establecer la naturaleza de los posibles productos de degradación.
- Obtener información para el diseño de estudios sucesivos.

En la determinación de los principales factores de alteración de una sustancia medicamentosa se recurre con frecuencia a incrementar la degradación aumentando la incidencia de los posibles agentes responsables de la misma. Los datos obtenidos bajo estas condiciones "forzadas" son extrapolados con el fin de hacer una predicción de la estabilidad en condiciones normales de almacenamiento, estudio que, de llevarse a cabo directamente, supondría una inversión de tiempo mucho mayor. Esta extrapolación no es siempre posible y hay que ser extremadamente cauto a la hora de interpretar sus resultados. No obstante, los estudios acelerados de estabilidad son muy empleados en preformulación porque proporcionan un pronóstico temprano, rápido y sencillo de la estabilidad del fármaco.

En el caso de detectarse alguna alteración química del principio activo, la determinación de la cinética a la que cursan las reacciones de degradación es interesante para caracterizar al proceso, si bien es cierto que se comienza a observar diferencias apreciables entre las cinéticas solamente a partir de un 10-20% de degradación.

Los productos formados como consecuencia de la degradación de los fármacos, aunque en general carezcan de actividad farmacológica, pueden ser potencialmente tóxicos o dar lugar a alteraciones en las características organolépticas.

Estos estudios permiten determinar las condiciones de almacenamiento del principio activo como materia prima y de los productos intermedios, y fijar las precauciones que hay que tomar en su manipulación durante las etapas de elaboración y control del medicamento.

A la hora de abordar un estudio de estabilidad, es necesario, en primer lugar, la definición, puesta a punto y validación de métodos analíticos del principio activo. Además, durante la validación son especialmente críticos los parámetros de selectividad y precisión.

La cromatografía en capa fina ha sido usada clásicamente en los estudios de estabilidad en la fase de preformulación. Actualmente, la técnica analítica de elección es la cromatografía líquida de alta resolución, dada su elevada especificidad y su capacidad para cuantificar las sustancias, incluso en sistemas complejos. Pero se pueden necesitar datos procedentes de la aplicación de otras técnicas analíticas, como fluorescencia o espectroscopia UV/VIS.

Otra técnica analítica es la espectroscopia reflectante difusa, de reciente uso en la detección de productos de degradación.

Para estudiar las numerosas reacciones posibles al estado sólido, se puede necesitar algo más que una técnica específica para el principio activo intacto. Por ejemplo, los cambios polimórficos se suelen detectar por calorimetría diferencial de barrido (DSC) o por un análisis cuantitativo con infrarrojos (IR). En el caso de la decoloración de la superficie debida a una oxidación, por ejemplo, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, termogravimetría, etc.) son muy útiles en los estudios de estabilidad en la etapa de preformulación. La microcalorimetría se está introduciendo en los estudios de estabilidad. Hasta ahora se ha empleado, fundamen-

mentalmente, como complemento de otras técnicas analíticas. Sin embargo, demostrado que sirve para determinar la interacción de sustancias con la humedad ambiental, se ha aplicado para estudiar la hidrólisis del ácido acetilsalicílico, soluciones con distintos valores de pH y para estudiar el proceso de oxidación de cefalosporinas o lovastatina al estado sólido.

Durante el desarrollo del principio activo, se elaboran diversos lotes del mismo con el fin de mejorar su rendimiento, pureza y cristalinidad, de forma que en los estudios de estabilidad se realizan sobre:

— *Lotes experimentales de fármaco, al principio del desarrollo galénico.* Estos lotes en los que el método de síntesis o elaboración del fármaco no está validado. Los resultados con ellos obtenidos no pueden generalizarse al producto, son sólo indicativos de ese lote, no pueden ser representativos del lote que se va a comercializar. Pero estos resultados proporcionan una información básica, fundamental para la manipulación y formulación del mismo para el diseño de futuros estudios de estabilidad e incluso para abordar el principio activo se suele aplicar en la preparación de la solicitud de permiso para la realización de los *estudios preclínicos*. Tradicionalmente, la investigación preclínica incluye la caracterización del perfil biofarmacéutico y farmacocinético de nuevos principios activos en diferentes especies animales. Estos estudios preclínicos suministran información necesaria para el correcto diseño de una forma de dosificación.

— *Lotes representativos.* El proceso de síntesis o elaboración del principio activo está validado, lo que garantiza una cierta homogeneidad de lote a lote. Por lo tanto, los resultados con ellos obtenidos pueden generalizarse a todo el producto.

Debido a que los estudios toxicológicos se realizan en los primeros momentos de desarrollo de un principio activo nuevo, a menudo es recomendable evaluar la estabilidad y la homogeneidad de muestras procedentes de las preparaciones destinadas a estos estudios. Generalmente, el fármaco se administra a los animales incluido en su alimentación o por vía oral en forma de solución o suspensión acuosa. Los alimentos contienen numerosas sustancias y grupos funcionales (vitaminas, enzimas, minerales, etc.), que pueden mermar la vida media de un principio activo. Cuando las preparaciones para este estudio son soluciones o suspensiones acuosas, muestras de las mismas se envasan en ampollas cerradas y se almacenan a distintas temperaturas.

La degradación de una sustancia puede tener lugar fundamentalmente por tres procesos: hidrólisis, oxidación y fotólisis. Los dos primeros son los más comunes.

La hidrólisis es el proceso de degradación que se da con mayor frecuencia en la formulación de principios activos. Se suele presentar con ésteres, lactonas, amidas, imidas y oximas. Algunos ejemplos de fármacos que sufren este tipo de reacción son la procaina, la penicilina y la eritromicina.

En la determinación de los principales factores de alteración de una sustancia medicamentosa se recurre con frecuencia a incrementar la degradación aumentando la incidencia de los posibles agentes responsables de la misma. Los datos obtenidos bajo estas condiciones "forzadas" son extrapolados con el fin de hacer una predicción de la estabilidad en condiciones normales de almacenamiento, estudio que, de llevarse a cabo directamente, supondría una inversión de tiempo mucho mayor. Esta extrapolación no es siempre posible y hay que ser extremadamente cauto a la hora de interpretar sus resultados. No obstante, los estudios acelerados de estabilidad son muy empleados en preformulación porque proporcionan un pronóstico temprano, rápido y sencillo de la estabilidad del fármaco.

En el caso de detectarse alguna alteración química del principio activo, la determinación de la cinética a la que cursan las reacciones de degradación es interesante para caracterizar al proceso, si bien es cierto que se comienza a observar diferencias apreciables entre las cinéticas solamente a partir de un 10-20% de degradación.

Los productos formados como consecuencia de la degradación de los fármacos, aunque en general carezcan de actividad farmacológica, pueden ser potencialmente tóxicos o dar lugar a alteraciones en las características organolépticas. Estos estudios permiten determinar las condiciones de almacenamiento del principio activo como materia prima y de los productos intermedios, y fijar las precauciones que hay que tomar en su manipulación durante las etapas de elaboración y control del medicamento.

A la hora de abordar un estudio de estabilidad, es necesario, en primer lugar, definición, puesta a punto y validación de métodos analíticos del principio activo. Además, durante la validación son especialmente críticos los parámetros de selectividad y precisión.

La cromatografía en capa fina ha sido usada clásicamente en los estudios de estabilidad en la fase de preformulación. Actualmente, la técnica analítica de elección es la cromatografía líquida de alta resolución, dada su elevada especificidad y capacidad para cuantificar las sustancias, incluso en sistemas complejos. Pero se deben necesitar datos procedentes de la aplicación de otras técnicas analíticas, como fluorescencia o espectroscopia UV/VIS.

Otra técnica analítica es la espectroscopia reflectante difusa, de reciente uso en la detección de productos de degradación.

Para estudiar las numerosas reacciones posibles al estado sólido, se puede necesitar algo más que una técnica específica para el principio activo intacto. Por ejemplo, los cambios polimórficos se suelen detectar por calorimetría diferencial de entalpía (DSC) o por un análisis cuantitativo con infrarrojos (IR). En el caso de la valoración de la superficie debida a una oxidación, por ejemplo, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, termogravimetría, etc.) son muy útiles en los estudios de estabilidad en la etapa de preformulación. La microcalorimetría se está introduciendo en los estudios de estabilidad. Hasta ahora se ha empleado, fundamen-

mentalmente, como complemento de otras técnicas analíticas. Sin embargo, se ha demostrado que sirve para determinar la interacción de sustancias con la humedad ambiental; se ha aplicado para estudiar la hidrólisis del ácido acetilsalicílico en soluciones con distintos valores de pH y para estudiar el proceso de oxidación en cefalosporinas o lovastatina al estado sólido.

Durante el desarrollo del principio activo, se elaboran diversos lotes del mismo con el fin de mejorar su rendimiento, pureza y cristalinidad, de forma que estos estudios de estabilidad se realicen sobre:

- *Lotes experimentales de fármaco, al principio del desarrollo galénico.* Son lotes en los que el método de síntesis o elaboración del fármaco no está validado. Los resultados con ellos obtenidos no pueden generalizarse al producto, son sólo indicativos de ese lote, no pueden ser representativos del lote que se va a comercializar. Pero estos resultados proporcionan una información básica, fundamental para la manipulación y formulación del mismo, para el diseño de futuros estudios de estabilidad e incluso para abordar una estabilización del fármaco. Además, esta información inicial sobre el principio activo se suele aplicar en la preparación de la solicitud de permiso para la realización de los *estudios preclínicos*. Tradicionalmente, la investigación preclínica incluye la caracterización del perfil biofarmacéutico y farmacocinético de nuevos principios activos en diferentes especies animales. Estos estudios preclínicos suministran información necesaria para el correcto diseño de una forma de dosificación.
- *Lotes representativos.* El proceso de síntesis o elaboración del principio activo está validado, lo que garantiza una cierta homogeneidad de lote a lote. Por lo tanto, los resultados con ellos obtenidos pueden generalizarse a todo el producto.

Debido a que los estudios toxicológicos se realizan en los primeros momentos del desarrollo de un principio activo nuevo, a menudo es recomendable evaluar la estabilidad y la homogeneidad de muestras procedentes de las preparaciones destinadas a estos estudios. Generalmente, el fármaco se administra a los animales incluido en su alimentación o por vía oral en forma de solución o suspensión acuosa. Los alimentos contienen numerosas sustancias y grupos funcionales (vitaminas, enzimas, minerales, etc.), que pueden mermar la vida media de un principio activo. Cuando las preparaciones para este estudio son soluciones o suspensiones acuosas, muestras de las mismas se envasan en ampollas cerradas y se almacenan a distintas temperaturas.

La degradación de una sustancia puede tener lugar fundamentalmente por tres procesos: hidrólisis, oxidación y fotólisis. Los dos primeros son los más comunes.

La hidrólisis es el proceso de degradación que se da con mayor frecuencia en la formulación de principios activos. Se suele presentar con ésteres, lactonas, amidas, imidas y oximas. Algunos ejemplos de fármacos que sufren este tipo de reacción son la procaina, la penicilina y la eritromicina.

23
2801

Desde un punto de vista cinético, las reacciones de hidrólisis son de segundo orden porque la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos: el principio activo y el agua. Sin embargo, en soluciones acuosas, donde el agua se suele presentar en exceso, la concentración de agua es virtualmente constante y las reacciones se ajustan a una cinética de primer orden. Son varias las condiciones que catalizan la hidrólisis:

- Presencia de H^+ y OH^- (la velocidad de hidrólisis puede verse afectada por la concentración de iones hidrógeno u oxidrilo, cuando el proceso hidrolítico depende del pH).
- Presencia de iones metálicos divalentes.
- Calor.
- Luz.
- Polaridad y fuerza iónica de la solución.
- Concentración de principio activo.

Cuando el ataque es debido a un solvente distinto del agua, la reacción se conoce por el nombre de "solvolisis". Este término también se emplea para hacer referencia a cualquier cambio en la polaridad del solvente (normalmente medida por la constante dieléctrica) como resultado de un aumento de la fuerza iónica, que es equivalente a un aumento de la polaridad del mismo. En general, si un compuesto da lugar a productos de degradación más polares que el mismo, la adición de un solvente menos polar estabilizará la formulación. Lo contrario ocurre si los productos de degradación son menos polares. En el caso de principios activos neutros, no polares (por ejemplo esteroides), la transición será no polar, sin cargas en la red. En esta situación, los solventes no afectarán a la velocidad de degradación y se pueden usar sin problemas para aumentar la solubilidad. Finalmente, aunque la solvolisis puede ser significativa, la ventaja de utilizar un cosolvente para mejorar la solubilidad del principio activo puede ser más interesante que los problemas de estabilidad que genera la incorporación de dicho cosolvente. Es el caso, por ejemplo, del cloranténicol.

La oxidación es también importante en la evaluación preliminar de la estabilidad. Compuestos como los fenoles, las aminas aromáticas, los aldehídos, los éteres y los compuestos alifáticos insaturados reaccionan fácilmente con el oxígeno atmosférico; este proceso es comúnmente denominado "autooxidación". Ejemplos representativos de fármacos susceptibles de procesos oxidativos son la adrenalina, la vitamina A y la vitamina C.

La fotólisis o degradación a causa de la luz, está presente normalmente en productos farmacéuticos como la riboflavina, el nifedipino, los esteroides. La oxidación y algunos casos de hidrólisis son a menudo catalizados por la luz; sin embargo, las reacciones de fotólisis no se limitan a estas reacciones solamente.

La mayoría de las reacciones de degradación son de primer orden, algunas son de orden cero y muy pocas de segundo orden, por ejemplo, la hidrólisis del clorbutol.

A menudo es más cómodo expresar la velocidad de degradación en términos de tiempo. Los más comunes son $t_{1/2}$ o t_{50} , tiempo en el cual la cantidad de principio activo se ha reducido a la mitad, y t_{90} , tiempo necesario para un 10% de degradación. En la etapa de preformulación, la determinación de las características de estabilidad del principio activo supone:

- Estudios de la estabilidad del principio activo en diferentes solventes, estabilidad-pH, es decir, estudios sobre la sustancia medicamentosa en forma de disolución o en sistemas líquidos.
- Estudios de estabilidad de las materias primas al estado sólido.

La importancia de los resultados de estos estudios sobre el fármaco en disolución o al estado sólido depende de la forma farmacéutica que se vaya a desarrollar. El cuadro 1.4 recoge algunas de las formas farmacéuticas más comunes y representa la menor o mayor importancia de estos estudios, en cada caso, según sea menor mayor el número de símbolos "+" y la carencia de la misma con el símbolo "-".

CUADRO 1.4
Importancia de los estudios de estabilidad sobre el fármaco en disolución o al estado sólido según la forma farmacéutica a desarrollar

	COMPRESIDOS	CAPSULAS RIGIDAS	SOLUCIONES ORALES	SOLUCIONES PARENTERALES	SUSENSIONES	EMULSIONES
ESTABILIDAD EN SOLUCION	+	+	++	++	+	++
ESTABILIDAD AL ESTADO SOLIDO	++	++	-	-	+	-

A) Estabilidad del principio activo en disolución

Es un estudio enfocado fundamentalmente a la evaluación de la estabilidad química del principio activo. Éste puede estar disuelto en diferentes medios:

- *En disolución acuosa.* Puede ser útil para detectar la fotolabilidad, la termolabilidad y el efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución; disponer en poco tiempo de productos de degradación, establecer el pH de máxima estabilidad, y, en consecuencia, predecir si se afecta su biodisponibilidad oral. Normalmente, se empieza sometiendo a las muestras a condiciones extremas de temperatura y pH (por ejemplo, a 90 °C, en agua; HCl 0,1N y NaOH 0,1N). Esto se hace para confirmar la especificidad del método analítico, así como para evaluar la velocidad máxima de degradación.

Desde un punto de vista cinético, las reacciones de hidrólisis son de segundo orden porque la velocidad de reacción es proporcional a la concentración de dos reactivos: el principio activo y el agua. Sin embargo, en soluciones acuosas, donde el agua se suele presentar en exceso, la concentración de agua es virtualmente constante y las reacciones se ajustan a una cinética de primer orden. Son varias las condiciones que catalizan la hidrólisis:

- Presencia de H^+ y OH^- (la velocidad de hidrólisis puede verse afectada por la concentración de iones hidrógeno u oxidrilo, cuando el proceso hidrolítico depende del pH).
- Presencia de iones metálicos divalentes.
- Calor.
- Luz.
- Polaridad y fuerza iónica de la solución.
- Concentración de principio activo.

Cuando el ataque es debido a un solvente distinto del agua, la reacción se conoce por el nombre de "solvolisis". Este término también se emplea para hacer referencia a cualquier cambio en la polaridad del solvente (normalmente medida por la constante dieléctrica) como resultado de un aumento de la fuerza iónica, que es equivalente a un aumento de la polaridad del mismo. En general, si un compuesto da lugar a productos de degradación más polares que él mismo, la adición de un solvente menos polar estabilizará la formulación. Lo contrario ocurre si los productos de degradación son menos polares. En el caso de principios activos neutros, no polares (por ejemplo esteroides), la transición será no polar, sin cargas en la red. En esta situación, los solventes no afectarán a la velocidad de degradación y se pueden usar sin problemas para aumentar la solubilidad. Finalmente, aunque la solvolisis puede ser significativa, la ventaja de utilizar un cosolvente para mejorar la solubilidad del principio activo puede ser más interesante que los problemas de estabilidad que genera la incorporación de dicho cosolvente. Es el caso, por ejemplo, del clorfenicol.

La oxidación es también importante en la evaluación preliminar de la estabilidad. Compuestos como los fenoles, las aminas aromáticas, los aldehídos, los éteres los compuestos alifáticos insaturados reaccionan fácilmente con el oxígeno atmosférico; este proceso es comúnmente denominado "autooxidación". Ejemplos representativos de fármacos susceptibles de procesos oxidativos son la adrenalina, la vitamina A y la vitamina C.

La fotólisis o degradación a causa de la luz, está presente normalmente en productos farmacéuticos como la riboflavina, el nifedipino, los esteroides. La oxidación y algunos casos de hidrólisis son a menudo catalizados por la luz, sin embargo, las reacciones de fotólisis no se limitan a estas reacciones solamente.

La mayoría de las reacciones de degradación son de primer orden, algunas son de orden cero y muy pocas de segundo orden, por ejemplo, la hidrólisis del clorbuta-

A menudo es más cómodo expresar la velocidad de degradación en términos de tiempo. Los más comunes son $t_{1/2}$ o t_{50} , tiempo en el cual la cantidad de principio activo se ha reducido a la mitad, y t_{90} , tiempo necesario para un 10% de degradación. En la etapa de preformulación, la determinación de las características de estabilidad del principio activo supone:

- Estudios de la estabilidad del principio activo en diferentes solventes, estabilidad-pH, es decir, estudios sobre la sustancia medicamentosa en forma de disolución o en sistemas líquidos.
- Estudios de estabilidad de las materias primas al estado sólido.

La importancia de los resultados de estos estudios sobre el fármaco en disolución o al estado sólido depende de la forma farmacéutica que se vaya a desarrollar. El cuadro 1.4 recoge algunas de las formas farmacéuticas más comunes y representa la menor o mayor importancia de estos estudios, en cada caso, según sea menor o mayor el número de símbolos "+" y la carencia de la misma con el símbolo "-".

CUADRO 1.4
 Importancia de los estudios de estabilidad sobre el fármaco en disolución o al estado sólido según la forma farmacéutica a desarrollar

	COMPRESIDOS	CÁPSULAS RIGIDAS	SOLUCIONES ORALES	SOLUCIONES PARENTERALES	SUSPENSIONES	EMULSIONES
ESTABILIDAD EN SOLUCION	+	+	++	++	+	++
ESTABILIDAD AL ESTADO SÓLIDO	++	++	-	-	+	-

A) Estabilidad del principio activo en disolución

Es un estudio enfocado fundamentalmente a la evaluación de la estabilidad química del principio activo. Éste puede estar disuelto en diferentes medios:

- *En disolución acuosa.* Puede ser útil para detectar la fotolabilidad, la termolabilidad y el efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución; disponer en poco tiempo de productos de degradación, establecer el pH de máxima estabilidad, y, en consecuencia, predecir si se afecta su biodisponibilidad oral. Normalmente, se empieza sometiendo a las muestras a condiciones extremas de temperatura y pH (por ejemplo, a 90 °C, en agua, HCl 0,1N y NaOH 0,1N). Esto sirve para determinar la especificidad del método analítico, así como para estimar la velocidad máxima de degradación.

— *En disolventes de distinta naturaleza.* Su finalidad es conocer las características de estabilidad del principio activo en medios que habitualmente se utilizan en preformulación para aumentar su solubilidad, como el propilenglicol, el polietilenglicol, el etanol, etc. Asimismo, puede ser necesario en el estudio de disolventes de distinta naturaleza (alcoholes, polioles y líquidos orgánicos) que puedan ser utilizados como líquidos húmedos en un proceso de granulación, como disolventes para recubrimiento.

Teniendo en cuenta que las reacciones en disolución se desarrollan a mayor velocidad que las que se producen al estado sólido, la utilización de preparados dos es un método rápido para la obtención de productos de degradación y su tipificación y la determinación de su posible acción terapéutica y/o tóxica.

El conocer la estabilidad en disoluciones acuosas con distintos valores tiene su importancia, no sólo cuando se pretende desarrollar una forma farmacéutica líquida (determinación del pH de máxima estabilidad), sino también cuando se desea desarrollar cualquier forma farmacéutica destinada a la administración oral, para comprobar si durante su recorrido por el tracto gastrointestinal se ve comprometida su estabilidad química y, por tanto, su biodisponibilidad. Por ejemplo, un principio activo sensible a pH ácido que se pretende administrar vía oral debe ser protegido del ambiente ácido del estómago. Se estudia la estabilidad de la sustancia disuelta en soluciones amortiguadoras en un intervalo de pH entre 1 y 8. Es frecuente forzar la degradación manteniendo las temperaturas elevadas.

Los resultados de estos estudios de estabilidad del principio activo en solución condicionan la forma de proceder a continuación. Si el principio activo en solución muestra inestabilidad, entonces son necesarias investigaciones adicionales (estabilización, etc.) y, sólo en este caso, se comprueba si también se ve comprometida su estabilidad al estado sólido. Por otro lado, debido a las diferencias medidas entre el comportamiento de los principios activos al estado sólido o en solución, con cantidades limitadas de agua, y su comportamiento en solución, los estudios de estabilidad del principio activo en soluciones diluidas, a menudo pueden ser de significado y no se deben hacer extrapolaciones para la estabilidad al estado sólido.

1. Estabilidad-pH

Las reacciones en soluciones acuosas son generalmente catalizadas por los iones H^+ y OH^- . Este hecho se puede monitorizar, midiendo las velocidades de degradación a distintos pH manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de solvente. En este sentido, en el estudio de la influencia del pH en la estabilidad química de un fármaco son especialmente útiles los diagramas de degradación, en los que se establece esta relación entre el valor del pH del

medio y la constante de velocidad de la reacción del principio activo. El punto mínimo de esta curva es el pH de máxima estabilidad. Un ejemplo del aspecto que puede presentar estos perfiles de velocidad de degradación-pH del medio se muestra en la figura 1.13.

El ajuste del pH del medio se consigue con soluciones amortiguadoras. La constante de velocidad de degradación del principio activo se obtiene a partir de la determinación de la cinética de la reacción a cada valor de pH en muestras mantenidas a temperatura constante y en ausencia de cualquier otro factor que pueda actuar como catalizador. Por supuesto, los niveles de principio activo, cosolvente, fuerza iónica deben ser constantes.

En el caso de preparaciones farmacéuticas para administración parenteral, este estudio de la influencia del pH en la velocidad de degradación debe incluir también una fuerza iónica compatible con el medio fisiológico. La fuerza iónica (μ) de una solución isotónica de cloruro sódico al 0,9% es de 0,15.

En reacciones de hidrólisis, los perfiles de velocidad de reacción-pH pueden verse afectados por la concentración de iones hidrógeno u hidróxido.

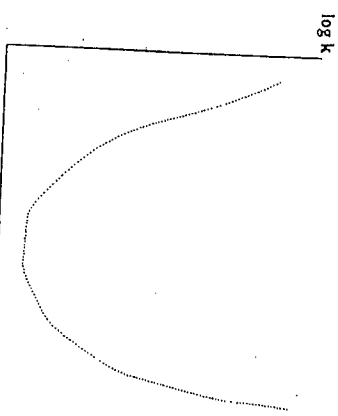


FIGURA 1.13. Perfil de velocidad de degradación-pH del medio.

En el caso de principios activos no ionizables o cuando la reacción no se ve influenciada por la disociación del fármaco, la constante de velocidad de reacción observada, k_{obs} , se puede expresar a través de:

$$k_{obs} = k_0 + K_H [H^+] + k_{OH} [OH^-] \quad [1.8]$$

donde k_0 , K_H y k_{OH} son constantes de la velocidad de hidrólisis acuosa, catalisis ácido y catalisis básica. A valores de pH suficientemente bajos, la concentración de iones oxidrilos es despreciable, y, asimismo, a valores de pH suficientemente altos, la concentración de iones hidróxido no es despreciable. Una representación del loga-

— *En disolventes de distinta naturaleza.* Su finalidad es conocer las características de estabilidad del principio activo en medios que habitualmente se utilizan en preformulación para aumentar su solubilidad, como el propilenglicol, el polietilenglicol, el etanol, etc. Asimismo, puede ser necesario incluir en el estudio disolventes de distinta naturaleza (alcoholes, polioles y otros líquidos orgánicos) que puedan ser utilizados como líquidos humectantes en un proceso de granulación, como disolventes para recubrimiento, etc.

Teniendo en cuenta que las reacciones en disolución se desarrollan a mayor velocidad que las que se producen al estado sólido, la utilización de preparados líquidos es un método rápido para la obtención de productos de degradación y facilitar su tipificación y la determinación de su posible acción terapéutica y/o tóxica.

El conocer la estabilidad en disoluciones acuosas con distintos valores de pH tiene su importancia, no sólo cuando se pretende desarrollar una forma farmacéutica líquida (determinación del pH de máxima estabilidad), sino también cuando se desea desarrollar cualquier forma farmacéutica destinada a la administración oral, para comprobar si durante su recorrido por el tracto gastrointestinal se produce un compromiso de su estabilidad química y, por tanto, su biodisponibilidad. Por ejemplo, un principio activo sensible a pH ácido que se pretende administrar por vía oral debe ser protegido del ambiente ácido del estómago. Se estudia la labilidad de la sustancia disuelta en soluciones amortiguadoras en un intervalo de valores de pH entre 1 y 8. Es frecuente forzar la degradación manteniendo las muestras a temperaturas elevadas.

Los resultados de estos estudios de estabilidad del principio activo en solución condicionan la forma de proceder a continuación. Si el principio activo en disolución muestra inestabilidad, entonces son necesarias investigaciones adicionales (estabilización, etc.) y, sólo en este caso, se comprueba si también se ve comprometida su estabilidad al estado sólido. Por otro lado, debido a las diferencias observadas entre el comportamiento de los principios activos al estado sólido o en contacto con cantidades limitadas de agua, y su comportamiento en solución, los estudios de estabilidad del principio activo en soluciones diluidas, a menudo pueden considerarse de significado y no se deben hacer extrapolaciones para la estabilidad al estado sólido.

1. Estabilidad pH

Las reacciones en soluciones acuosas son generalmente catalizadas por el pH. Este hecho se puede monitorizar, midiendo las velocidades de degradación frente a distintos pH manteniendo constante la temperatura, la fuerza iónica y la concentración de solvente. En este sentido, en el estudio de la influencia del pH en la estabilidad química de un fármaco son especialmente útiles los diagramas de degradación, en los que se establece esta relación entre el valor del pH de la solución

y la constante de velocidad de la reacción del principio activo. El punto mínimo de esta curva es el pH de máxima estabilidad. Un ejemplo del aspecto que pueden presentar estos perfiles de velocidad de degradación-pH del medio se muestra en la figura 1.13.

El ajuste del pH del medio se consigue con soluciones amortiguadoras. La constante de velocidad de degradación del principio activo se obtiene a partir de la determinación de la cinética de la reacción a cada valor de pH en muestras mantenidas a temperatura constante y en ausencia de cualquier otro factor que pueda actuar como catalizador. Por supuesto, los niveles de principio activo, cosolventes y fuerza iónica deben ser constantes.

En el caso de preparaciones farmacéuticas para administración parenteral, este estudio de la influencia del pH en la velocidad de degradación debe incluir también una fuerza iónica compatible con el medio fisiológico. La fuerza iónica (μ) de una solución isotónica de cloruro sódico al 0,9% es de 0,15.

En reacciones de hidrólisis, los perfiles velocidad de reacción-pH pueden verse afectados por la concentración de iones hidrógeno u hidróxido.

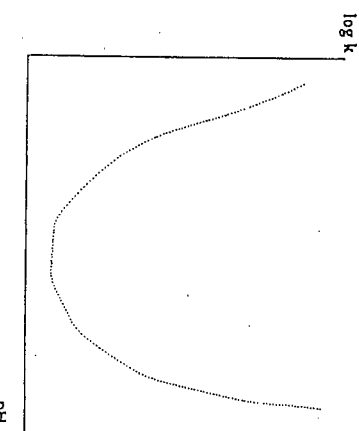


FIGURA 1.13. Perfil de velocidad de degradación-pH del medio.

En el caso de principios activos no ionizables o cuando la reacción no se ve influenciada por la disociación del fármaco, la constante de velocidad de reacción observada, k_{obs} , se puede expresar a través de:

$$k_{obs} = k_0 + K_H [H^+] + K_{OH} [OH^-] \quad [1.8]$$

donde k_0 , K_H y K_{OH} son constantes de la velocidad de hidrólisis acuosa, catalisis ácida y catalisis básica. A valores de pH suficientemente bajos, la concentración de iones oxidrilo es despreciable; asímismo, a valores de pH suficientemente altos, la concentración de iones hidrógeno es despreciable. Una representación del loga-

ritmo de k_{obs} frente al pH presenta una pendiente negativa en la región de pH bajos y una pendiente positiva en la región de pH alto, como puede verse en la figura 1.12. Por otro lado, si el valor de k_0 es predominante en un valor determinado de pH, durante el mismo, el logaritmo de k_{obs} y el logaritmo de k_0 presentan el mismo valor. En este caso la gráfica presenta una meseta en la región de estabilidad pH independiente. Cuando la reacción se ve influenciada por la disociación del principio activo, el perfil de velocidad de reacción-pH es más complejo y excede el objetivo de este trabajo.

En la práctica, con principios activos débilmente ácidos o básicos se presenta el siguiente dilema: por un lado, son más solubles cuando están ionizados, pero, por otro lado, la inestabilidad es más probable, ya que se trata de especies cargadas. Esto conduce a un problema importante, porque la mayoría de los principios activos presentan una baja solubilidad y el pH de ionización es el método más obvio para conseguir una solución. Por lo tanto, en algunos casos, la inclusión de solventes miscibles en agua en la formulación aumentará la estabilidad, al suprimir la ionización, reduciendo el valor de pH extremo necesario para alcanzar la solubilidad, contribuyendo por sí mismo a la solubilidad y aminorar la actividad del agua al reducir la polaridad del solvente. Algunas soluciones amortiguadoras empleadas comúnmente son acetato, lactato, fosfato y ascorbato; esta última, además, presenta una actividad oxidante intrínseca.

2. Termolabilidad

El fármaco en solución se almacena a distintas temperaturas para calcular energías de activación de la reacción de degradación. Los datos de estabilidad obtenidos para cada temperatura de almacenamiento se analizan cinéticamente obteniendo constantes de velocidad de degradación aparentes. Representando gráficamente el logaritmo de la constante de la velocidad de degradación aparente frente a la inversa de la temperatura absoluta de almacenamiento, a las cuales se ha sido almacenada durante el estudio cada solución con un pH determinado, se puede observar si se puede o no aplicar la teoría de Arrhenius. La ecuación de Arrhenius se expresa del siguiente modo:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a/RT$$

donde k es la constante de la velocidad de la reacción química, A es una constante denominada factor de frecuencia, E_a es la energía de activación, R es la constante de los gases perfectos [8,3143 J/(mol °K) o 1,987 cal/(mol °K)] y T es la temperatura absoluta.

Una representación del logaritmo del valor de k frente a la inversa de la temperatura absoluta se denomina "representación de Arrhenius". Si la relación

lineal, se puede asumir que el mecanismo de degradación del principio activo en solución es constante a lo largo del intervalo de temperaturas estudiado y se puede calcular la energía de activación a partir de la pendiente, así como hacer una extrapolación a otras temperaturas de almacenamiento. Si la relación no es lineal, no se puede hacer nada de esto.

De esta forma, es posible calcular la vida media del principio activo en disolución, a un pH determinado, en condiciones normales, a partir de la ecuación cinética apropiada y de la constante de la velocidad de degradación obtenida a partir de la ecuación de Arrhenius.

Una aplicación directa de los resultados de estos estudios es la selección del método de esterilización de un producto parenteral, ya que depende de la estabilidad frente a la temperatura del principio activo. Sustancias con una estabilidad baja a elevadas temperaturas deben ser esterilizadas por otros medios distintos al autoclave.

Los principios activos que no son termolábiles en solución requieren refrigeración o liofilización. Los productos liofilizados están limitados por su reconstrucción y uso en un período de tiempo corto, mientras que la necesidad de un almacenamiento bajo refrigeración supone un coste añadido y una desventaja desde el punto de vista comercial.

3. Fotolabilidad

La descomposición de fármacos resultante de la absorción de energía radiante en forma de luz sigue, en general, una cinética más compleja que la de las reacciones térmicas.

Estas reacciones de fotodegradación se producen por exposición de las muestras a la luz de una determinada longitud de onda. La energía asociada a la radiación es independiente de la temperatura y aumenta conforme su longitud de onda disminuye. Así, la energía de las radiaciones ultravioleta (UV) es mayor que la de la luz visible, que a su vez es mayor que la de las infrarrojas (IR). En consecuencia, las radiaciones absorbidas en la zona ultravioleta y visible del espectro son más activas en la iniciación de reacciones químicas que aquellas procedentes de otras zonas del espectro de mayor longitud de onda.

La luz solar natural se encuentra en un intervalo de longitudes de onda entre 290-780 nm, de las cuales sólo las radiaciones de mayor energía, las UV, con longitudes de onda entre 290-320 nm, pueden causar fotodegradación de las sustancias. La radiación de bombillas convencionales de filamento de tungsteno son más seguras porque emiten radiaciones con una longitud de onda mayor a 390 nm. Este hecho se comprobó en un estudio realizado sobre un agente anticanceroso, Mitomycin®. Soluciones del mismo fueron expuestas durante 30 días a la luz solar directa y a la iluminación normal del laboratorio. La figura 1.14 representa la evolución de la concentración de Mitomycin® en la solución frente al tiempo de almacenamiento.

ritmo de k_{obs} frente al pH presenta una pendiente negativa en la región de pH bajos y una pendiente positiva en la región de pH alto, como puede verse en la figura 1.12. Por otro lado, si el valor de k_0 es predominante en un valor determinado de pH, durante el mismo, el logaritmo de k_{obs} y el logaritmo de k_0 presentan el mismo valor. En este caso la gráfica presenta una meseta en la región de estabilidad pH independiente. Cuando la reacción se ve influenciada por la disociación del principio activo, el perfil velocidad de reacción-pH es más complejo y excede el objetivo de este trabajo.

En la práctica, con principios activos débilmente ácidos o básicos se presenta el siguiente dilema: por un lado, son más solubles cuando están ionizados, pero, por otro lado, la inestabilidad es más probable, ya que se trata de especies cargadas. Esto conduce a un problema importante, porque la mayoría de los principios activos presentan una baja solubilidad y el pH de ionización es el método más obvio para conseguir una solución. Por lo tanto, en algunos casos, la inclusión de solventes miscibles en la formulación aumentará la estabilidad, al suprimir la ionización, reduciendo el valor de pH extremo necesario para alcanzar la solubilidad, contribuir por sí mismo a la solubilidad y aminorar la actividad del agua al reducir la polaridad del solvente. Algunas soluciones amortiguadoras empleadas comúnmente son acetato, lactato, fosfato y ascorbato; esta última, además, presenta una actividad antioxidante intrínseca.

2. Termolabilidad

El fármaco en solución se almacena a distintas temperaturas para calcular energías de activación de la reacción de degradación. Los datos de estabilidad obtenidos para cada temperatura de almacenamiento se analizan cinéticamente para obtener las constantes de velocidad de degradación aparentes. Representando gráficamente el logaritmo de la constante de la velocidad de degradación aparente frente a la inversa de la temperatura absoluta de almacenamiento, a las cuales se les ha asignado un valor de k_{obs} , se puede observar que la relación es lineal, si se puede o no aplicar la teoría de Arrhenius. La ecuación de Arrhenius se puede expresar del siguiente modo:

$$k = A e^{-E_a/RT}$$

$$\ln k = \ln A - E_a/RT$$

donde k es la constante de la velocidad de la reacción química, A es una constante denominada factor de frecuencia, E_a es la energía de activación, R es la constante de los gases perfectos [8,3143 J/(mol °K) o 1,987 cal/(mol °K)] y T es la temperatura absoluta.

Una representación del logaritmo del valor de k frente a la inversa de la temperatura absoluta se denomina "representación de Arrhenius". Si la relación es lineal, se puede asumir que el mecanismo de degradación del principio activo en solución es constante a lo largo del intervalo de temperaturas estudiado y se puede calcular la energía de activación a partir de la pendiente, así como hacer una extrapolación a otras temperaturas de almacenamiento. Si la relación no es lineal, no se puede hacer nada de esto.

De esta forma, es posible calcular la vida media del principio activo en solución, a un pH determinado, en condiciones normales, a partir de la ecuación cinética apropiada y de la constante de la velocidad de degradación obtenida a partir de la ecuación de Arrhenius.

Una aplicación directa de los resultados de estos estudios es la selección del método de esterilización de un producto parenteral, ya que depende de la estabilidad frente a la temperatura del principio activo. Sustancias con una estabilidad baja a elevadas temperaturas deben ser esterilizadas por otros medios distintos del autoclave.

Los principios activos que no son termolábiles en solución requieren refrigeración o liofilización. Los productos liofilizados están limitados por su reconstitución y uso en un período de tiempo corto, mientras que la necesidad de un almacenamiento bajo refrigeración supone un coste añadido y una desventaja desde el punto de vista comercial.

3. Fotolabilidad

La descomposición de fármacos resultante de la absorción de energía radiante en forma de luz sigue, en general, una cinética más compleja que la de las reacciones térmicas.

Estas reacciones de fotodegradación se producen por exposición de las muestras a la luz de una determinada longitud de onda. La energía asociada a la radiación es independiente de la temperatura y aumenta conforme su longitud de onda disminuye. Así, la energía de las radiaciones ultravioleta (UV) es mayor que la del visible, que a su vez es mayor que la de las infrarrojas (IR). En consecuencia, las radiaciones absorbidas en la zona ultravioleta y visible del espectro son más activas en la iniciación de reacciones químicas que aquellas procedentes de otras zonas del espectro de mayor longitud de onda.

La luz solar natural se encuentra en un intervalo de longitudes de onda entre 290-780 nm, de las cuales sólo las radiaciones de mayor energía, las UV, con longitudes de onda entre 290-320 nm, pueden causar fotodegradación de las sustancias. La radiación de bombillas convencionales de filamento de tungsteno son más seguras porque emiten radiaciones con una longitud de onda mayor a 390 nm. Este hecho se comprobó en un estudio realizado sobre un agente anticanceroso, Mitonafide®. Soluciones del mismo fueron expuestas durante 30 días a la luz solar directa y a la iluminación normal del laboratorio. La figura 1.14 representa la evolución de la concentración de Mitonafide® a solución frente al tiempo de almacenamiento.

miento en las dos situaciones. Estos resultados son consecuencia de la velocidad a la que transcurre la reacción de degradación en función de la fuente luminosa.

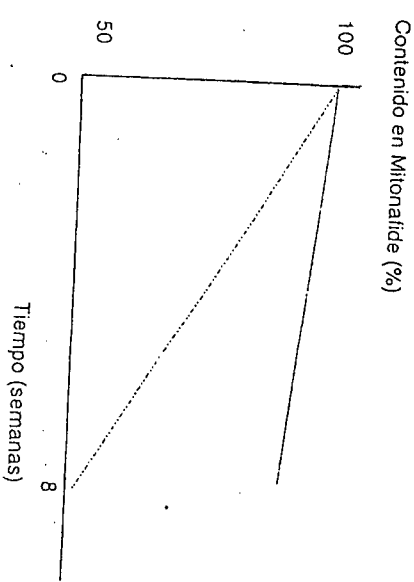


FIGURA 1.14. Fotolabilidad del Milonclifide® en disolución frente a la luz solar (trazo discontinuo) y la luz normal del laboratorio (trazo continuo).

Las moléculas que absorben la radiación pueden ser componentes de la reacción principal. Pero puede ocurrir que estas moléculas no participen directamente en la reacción, sino que actúen como donadoras traspasando su energía a moléculas que sí lo hacen, en este caso, se produce una excitación indirecta denominada "fotosensibilización". A su vez, una reacción fotoquímica puede ser la consecuencia de una reacción térmica.

Algunas veces es necesario un período de inducción para que la reacción tenga lugar con una velocidad medible. También es frecuente que una vez iniciadas estas reacciones continúen incluso en ausencia de la fuente de iluminación cadenciente de las mismas.

Como resultado de toda la complejidad de las reacciones fotolíticas, las investigaciones en este área de la estabilidad farmacéutica han sido, en su mayor parte, de naturaleza cualitativa. Sólo en años recientes se han llevado a cabo estudios cuantitativos con la tipificación de estas reacciones según su cinética.

El efecto de la luz se puede manifestar, además de como una degradación principal activa, como un cambio en el color, por ejemplo, la oxidación o modificación de los datos obtenidos en condiciones aceleradas a condiciones luminosas reales, el efecto de la luz se estudia en la etapa de preformulación, generalmente para detectar compuestos muy sensibles al efecto de la luz.

La fotolisis se puede evitar empleando un envase adecuado: envases de color ámbar, envases de cartón, de aluminio, etc.

4. Efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución

El efecto de la oxidación es más notable cuando se emplean principios de principio activo.

Una oxidación significativa se puede poner de manifiesto como una potencia, un cambio de color o de ambos modos.

En caso de que exista el problema de oxidación, se deben tener en cuenta los siguientes métodos para reducir o eliminar este efecto durante la etapa de formulación de formas líquidas: purgar la solución o la suspensión y rellenar el espacio libre del envase con un gas inerte, como nitrógeno o argón; utilizar disolventes inorgánicos u orgánicos, como bisulfito sódico, metabisulfito sódico y butilato de hidroxitolueno; usar agentes quelantes, como edetato de calcio, que forma complejos con iones de metales traza capaces de acelerar las reacciones de oxidación, o, por último, usar envases perfectamente herméticos para evitar el uso de recipientes multidosis.

5. Otros factores

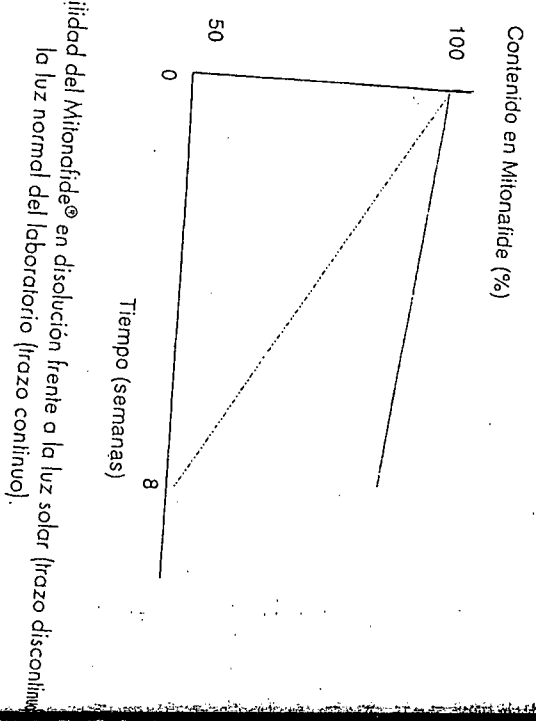
La fuerza iónica de la solución puede influir sobre la velocidad de reacción de acuerdo con la ecuación:

$$\log k = \log k_0 + 1,02 Z_a Z_b \mu^{1/2}$$

donde Z_a es la carga del principio activo, y Z_b es la carga del ión reactivo, k_0 es la fuerza iónica, k la constante de la velocidad de degradación, y μ el coeficiente de la velocidad de reacción a una dilución infinita. El objetivo aquí es determinar el logaritmo de k frente a la raíz cuadrada de la fuerza iónica de la reacción de degradación.

Por otro lado, cuando un principio activo es inestable o no se disuelve fácilmente en el agua, es necesario incorporar solventes miscibles con el agua para la estabilización del principio activo. Normalmente se emplean alcoholes del tipo etanol, glicerol, glicerina y polietilenglicoles. Existe una correlación entre la velocidad de reacción y la constante dieléctrica de la mezcla de solventes. En el caso de reacciones iónicas, la constante de la velocidad de reacción k viene dada por la siguiente expresión:

iento en las dos situaciones. Estos resultados son consecuencia de la velocidad que transcurre la reacción de degradación en función de la fuente lumínica.



Las moléculas que absorben la radiación pueden ser componentes de la reacción principal. Pero puede ocurrir que estas moléculas no participen directamente en la reacción, sino que actúen como donadoras tras pasando su energía a las moléculas que sí lo hacen, en este caso, se produce una excitación indirecta de la "fotosensibilización". A su vez, una reacción fotoquímica puede ir acompañada de una reacción térmica.

Aun así, muchas veces es necesario un período de inducción para que la reacción ocurra con una velocidad medible. También es frecuente que una vez iniciadas las reacciones continúen incluso en ausencia de la fuente de iluminación durante un tiempo de las mismas.

El resultado de toda la complejidad de las reacciones fotolíticas, las interacciones en este área de la estabilidad farmacéutica han sido, en su mayoría, de poca cualitativa. Sólo en años recientes se han llevado a cabo estudios cuantitativos con la tipificación de estas reacciones según su cinética.

El efecto de la luz se puede manifestar, además de como una degradación directa, como un cambio en el color, precipitación o modificación del pH. Los obtenidos en condiciones aceleradas a condiciones lumínicas normales, el efecto de la luz se estudia en la etapa de preformulación, generalmente para compuestos muy sensibles al efecto de la luz.

La fotólisis se puede evitar empleando un envase adecuado: envases de vidrio color ámbar, envases de cartón, de aluminio, etc.

4. Efecto del oxígeno sobre el fármaco en disolución

El efecto de la oxidación es más notable cuando se emplean pequeñas cantidades de principio activo.

Una oxidación significativa se puede poner de manifiesto como una pérdida de potencia, un cambio de color o de ambos modos.

En caso de que exista el problema de oxidación, se deben tener en cuenta los siguientes métodos para reducir o eliminar este efecto durante la etapa de preformulación de formas líquidas: purgar la solución o la suspensión y rellenar todo el espacio libre del envase con un gas inerte, como nitrógeno o argón; usar antioxidantes inorgánicos u orgánicos, como bisulfito sódico, metabisulfito sódico, sulfito sódico y butilato de hidroxitolueno; usar agentes quelantes, como edetato disódico, que forma complejos con iones de metales traza capaces de acelerar las reacciones de oxidación, o, por último, usar envases perfectamente herméticos y evitar el uso de recipientes multidosis.

5. Otros factores

La fuerza iónica de la solución puede influir sobre la velocidad de reacción, de acuerdo con la ecuación:

$$\log k = \log k_0 + 1,02 Z_a Z_b \mu^{1/2} \quad [1.11]$$

donde Z_a es la carga del principio activo, y Z_b es la carga del ión reaccionante, $\mu^{1/2}$ es la fuerza iónica, k la constante de la velocidad de degradación, y k_0 es la constante de la velocidad de reacción a una dilución infinita. El objetivo aquí es identificar las especies moleculares que participan en la reacción de degradación. Representando el logaritmo de k frente a la raíz cuadrada de la fuerza iónica, se puede determinar si ésta aumenta, disminuye o no tiene ningún efecto sobre la velocidad de la reacción de degradación.

Por otro lado, cuando un principio activo es inestable o no se disuelve en agua, es necesario incorporar solventes miscibles con el agua para la estabilización o para solubilizar al mismo. Normalmente se emplean alcoholes del tipo etanol, propilenglicol, glicerina y polietilenglicoles. Existe una correlación entre la velocidad de reacción y la constante dieléctrica de la mezcla de solventes. En el caso de una reacción ion-ion, la constante de la velocidad de reacción k viene dada por la siguiente expresión:

$$\log k = \log k_{D=0} - Z_a Z_b / D \quad [1.12]$$

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

- 31
1094

31
1094

31
1094

31
1094

La constante de la velocidad de reacción en un solvente hipotético k_p es la constante de proporcionalidad en las cargas electrostáticas de los dos iones reactivos, y D es la constante del sistema solvente. En una reacción donde los reactivos tienen una carga electrostática, la reducción de la constante dieléctrica del solvente a disminución de la velocidad de reacción.

Estabilidad del principio activo al estado sólido

El objetivo primario o principal de esta investigación es la identificación de las condiciones de almacenamiento para que el principio activo sea estable al estado sólido. Las propiedades fisicoquímicas del fármaco, tales como la solubilidad, pK_a de fusión, la forma cristalina, la pureza y el contenido en agua pueden afectar severamente a estos estudios de estabilidad al estado sólido que a menudo son debidos a mejoras en el proceso de obtención del principio activo.

La estabilidad química, sino también la física, e incluso la microbiológica. Las alteraciones físicas pueden tener consecuencias a nivel farmacológico, organoléptico y también biofarmacéutico (por ejemplo, una alteración de la estructura cristalina o una alteración en el estado de hidratación). La estabilidad biológica surge como consecuencia de la posibilidad que tienen los principios activos de ser degradados en el estado sólido. Puede tener consecuencias a nivel organoléptico e incluso generar problemas de degradación debido, por ejemplo, a fenómenos de enranciamiento. El mecanismo de degradación del fármaco al estado sólido es mucho más complejo de dilucidar que en forma de disolución. Esta complejidad se ve agravada por la interacción entre los distintos factores causantes de las reacciones de oxidación y de hidrólisis; la presencia de agua puede incrementar la velocidad de una sustancia. Por ello, es necesario incorporar estudios que consideren los factores, temperatura y humedad. Además, las reacciones al estado sólido generalmente con lentitud, lo que hace frecuente emplear, para las condiciones extremas de almacenamiento que permitan realizar, de forma controlada, una previsión de la estabilidad en condiciones normales. El objetivo de estudio se exponen directamente a diversas temperaturas, humedades ambientales e intensidades de luz, así como al efecto del oxígeno. Con los resultados experimentales obtenidos se debe intentar determinar la cinética de degradación en aquellas situaciones que lo permitan. Lo ideal es que el orden de almacenamiento sea el mismo para cada temperatura de almacenamiento estudiada.

Las muestras expuestas a la acción del oxígeno, la luz o la humedad pueden sugerir la necesidad de otro estudio de estabilidad a tres o más niveles de un parámetro dado, para una cuantificación total de su influencia.

En el caso de que la humedad no sea un factor de inestabilidad para el principio activo, se puede intentar aplicar la teoría de Arrhenius. A menudo, el aumento de la velocidad de reacción con la temperatura sigue una relación tipo Arrhenius. Esto permite una predicción de la vida media a temperatura ambiente, por extrapolación. Éste es el fundamento de los estudios de estabilidad en condiciones aceleradas de almacenamiento. Sin embargo, el mecanismo de la reacción química puede cambiar con la temperatura. Este fenómeno puede ser detectado por la presencia de un punto discontinuo en la representación de Arrhenius, pero no siempre es fácil de detectar y puede inevitablemente conducir a conclusiones erróneas en la predicción de la semivida a temperatura ambiente o bajo refrigeración, a partir de datos obtenidos a altas temperaturas.

Si la humedad afecta directamente a la estabilidad del principio activo, la concentración de agua en la atmósfera puede ser determinada a partir de la humedad relativa y la temperatura ambientales usando las gráficas psicrométricas.

Un análisis cinético de la degradación al estado sólido basado en la determinación de la cantidad de principio activo intacto remanente en la muestra puede fallar en la cuantificación de la semivida del mismo. Normalmente, este problema se solventa con el análisis de la aparición de productos de degradación, empleando una técnica analítica capaz de detectar cantidades de los mismos inferiores a un 5% del total de la muestra.

Es imprescindible realizar los estudios de estabilidad al estado sólido cuando:

- Se ha detectado labilidad del principio activo en disolución frente a alguno de los factores de degradación ensayados en la etapa anterior.
- Se pretende registrar el principio activo.

1.4.9. Estudios de compatibilidad

En este apartado se abordan los estudios de compatibilidad del principio activo con elementos de la formulación y otros que intervengan en la elaboración de la forma de dosificación

Elaborar formas farmacéuticas con un principio activo conlleva, habitualmente, la utilización de distintas sustancias auxiliares que, al estar en contacto directo con el fármaco, pueden afectar a su estabilidad. Es, pues, necesario para la selección de los excipientes que intervendrán en la forma farmacéutica final, el conocimiento de estas posibles interacciones. Cuando se trata de nuevos principios activos o nuevos excipientes, esta información se ha de generar en los estudios de preformulación.

El éxito de una formulación para un principio activo depende de la eficacia y eficacia depende en gran medida de la correcta selección de los excipientes.

Los estudios de compatibilidad encuadrados dentro de la preformulación macéutica consisten en la evaluación de la estabilidad del principio activo en ausencia de aquellos excipientes que, previsiblemente, entrarán a formar parte de la forma farmacéutica.

El objetivo principal de estos estudios es, pues, la detección, en un tiempo relativamente corto, de posibles interacciones físicas y/o químicas entre el principio activo y las sustancias auxiliares que podrían incluirse en la formulación, así como entre el principio activo y otros elementos que intervengan en la elaboración de la forma de dosificación.

Los excipientes pueden actuar sobre la estabilidad del fármaco, bien directamente, al reaccionar químicamente con él, o de forma indirecta, al favorecer, por ejemplo, la absorción de agua o actuando como catalizadores.

Los excipientes que hay que analizar en el ensayo se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica que se desea desarrollar, y dentro de una misma forma farmacéutica se tienen que considerar las estructuras químicas y las características físico-químicas y de estabilidad del principio activo y de los excipientes, así como las exigencias farmacotécnicas y biofarmacéuticas del principio activo. En este sentido, si la estructura química del fármaco incluye una función de amoníaco primaria, es aconsejable no combinarlo con excipientes monosacáridos o disacáridos para evitar las reacciones amino-aldehído o amino-acetal (reacción de Maillard), que se ponen de manifiesto por una coloración fácil de detectar. Cuando la humedad es un factor que afecta a la estabilidad del principio activo, debe tener en cuenta el contenido inicial en humedad del excipiente y la tendencia a retener o ceder agua. El pH de máxima estabilidad del principio activo debe marcar el pH de una solución o una suspensión acuosa del mismo y un excipiente.

Se suelen analizar a lo largo del tiempo mezclas binarias de principio activo y excipiente, almacenadas en condiciones forzadas de humedad y temperatura para acelerar la detección de posibles interacciones. Si se detecta una interacción entre el fármaco y el excipiente en muestras sometidas a estas condiciones forzadas, aquella puede ser comprobada utilizando condiciones normales de almacenamiento ampliando la duración del ensayo.

No existen normas relativas a las proporciones en las que principio activo y excipiente intervienen en las mezclas, si bien es aconsejable que se aproximen a las que, previsiblemente, se encontrarán en la forma farmacéutica final. Por este motivo, es importante considerar la función que cada una de las sustancias auxiliares desempeñará en la misma. Por ejemplo, la proporción principio activo:excipiente suele ser 1:5 en el caso de los diluyentes, 5:1 o 10:1 en el caso de los disgregantes, etc. En cualquier caso, siempre se incluye en el estudio la proporción 1:1 para que la probabilidad de interacción sea elevada y la posible incompatibilidad fármaco-excipiente sea más fácil de detectar.

A la hora de establecer las condiciones de almacenamiento, se deben considerar características de los excipientes tales como comportamiento higroscópico, opalescente de coloración amarillenta, etc.

los aglutinantes a humedades relativas elevadas, bajo punto de fusión de los lubricantes, etc.

Estas características condicionan una inspección temprana (a los dos días del inicio del ensayo de compatibilidad, por ejemplo) de estas muestras para poder procesar la retirada de aquellas que presenten, por ejemplo, un cambio de fases, y poder restituir las y someterlas a otras condiciones de almacenamiento.

La metodología a seguir incluye la evaluación de la estabilidad de mezclas pulverulentas almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, la determinación de la estabilidad de mezclas compactadas o granuladas y almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, y, en ocasiones, la determinación de la estabilidad de soluciones o suspensiones acuosas de principio activo-excipientes, en condiciones aceleradas isotérmicas y/o no isotérmicas. Efectivamente, las propiedades de fármacos y excipientes pueden verse alteradas como consecuencia de las manipulaciones mecánicas implicadas en algunas de las fases de la formulación, de forma que pueden aparecer incompatibilidades en mezclas estables como consecuencia de procesos tecnológicos tales como pulverización, desecación, granulación, compresión, etc.

Aparte del estudio de compatibilidad principio activo-excipientes, lotes pequeños de hipótesis formulaciones se deben preparar y analizar con el mismo protocolo de estabilidad, para detectar posibles problemas de incompatibilidad en una formulación multicomponente.

Aunque generalmente se considera que los resultados obtenidos constituyen un criterio de selección de excipientes, en realidad lo que nos permiten es excluir algunos, y entre los que resulten compatibles con el principio activo se seleccionar unos u otros en función de otros criterios.

Los métodos analíticos empleados pueden ser muy variados. Las técnicas cromatográficas son las más tradicionales.

La espectroscopia reflectante difusa ha sido aplicada en la investigación de la interacción sólido-sólido para detectar la adsorción física y química de excipientes por el principio activo. Esta adsorción puede afectar a la biodisponibilidad de la sustancia activa.

Un ejemplo de la aplicación de esta técnica analítica a los estudios de compatibilidad fármaco-excipientes se muestra en la figura 1.15. La reacción de un fármaco con un excipiente origina un desplazamiento de la longitud de onda (figura 1.15, trazo 2), indicativo de adsorción física y no química, mientras que con otro excipiente causa una ligera degradación del fármaco (figura 1.15, trazo 3). En el caso de la decoloración de la superficie debido a una reacción con excipientes, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

El estudio de compatibilidad también puede ser aplicado a principios activos marcados radiactivamente con carbono 14 o hidrógeno 3.

Los estudios de compatibilidad encuadrados dentro de la preformulación macéutica consisten en la evaluación de la estabilidad del principio activo en presencia de aquellos excipientes que, previsiblemente, entrarán a formar parte de forma farmacéutica.

El objetivo principal de estos estudios es, pues, la detección, en un tiempo relativamente corto, de posibles interacciones físicas y/o químicas entre el principio activo y las sustancias auxiliares que podrían incluirse en la formulación, así como entre el principio activo y otros elementos que intervengan en la elaboración de forma de dosificación.

Los excipientes pueden actuar sobre la estabilidad del fármaco, bien directamente, al reaccionar químicamente con él, o de forma indirecta, al favorecer, por ejemplo, la absorción de agua o actuando como catalizadores.

Los excipientes que hay que analizar en el ensayo se seleccionan de acuerdo con la forma farmacéutica que se desea desarrollar, y dentro de una misma forma farmacéutica se tienen que considerar las estructuras químicas y las características físico-químicas y de estabilidad del principio activo y de los excipientes así como las exigencias farmacotécnicas y biofarmacéuticas del principio activo. En este sentido, si la estructura química del fármaco incluye una función de amina primaria, es aconsejable no combinarlo con excipientes monosacáridos o disacáridos para evitar las reacciones amino-aldehído o amino-acetal (reacción de Maillard), que se ponen de manifiesto por una coloración fácil de detectar. Cuando la humedad es un factor que afecta a la estabilidad del principio activo, se debe tener en cuenta el contenido inicial en humedad del excipiente y la tendencia a retener o ceder agua. El pH de máxima estabilidad del principio activo debe marcar el pH de una solución o una suspensión acuosa del mismo y un excipiente.

Se suelen analizar a lo largo del tiempo mezclas binarias de principio activo-excipiente, almacenadas en condiciones forzadas de humedad y temperatura para acelerar la detección de posibles interacciones. Si se detecta una interacción entre el fármaco y el excipiente en muestras sometidas a estas condiciones forzadas, aquella puede ser comprobada utilizando condiciones normales de almacenamiento y ampliando la duración del ensayo.

No existen normas relativas a las proporciones en las que principio activo y excipiente intervienen en las mezclas, si bien es aconsejable que se aproximen a las que, previsiblemente, se encontrarán en la forma farmacéutica final. Por este motivo, es importante considerar la función que cada una de las sustancias auxiliares desempeñará en la misma. Por ejemplo, la proporción principio activo-excipientes suele ser 1:5 en el caso de los diluyentes, 5:1 o 10:1 en el caso de los disgregantes, etc. En cualquier caso, siempre se incluye en el estudio la proporción 1:1 para que la probabilidad de interacción sea elevada y la posible incompatibilidad fármaco-excipiente sea más fácil de detectar.

A la hora de establecer las condiciones de almacenamiento se deben considerar las características de los excipientes tales como comportamiento delicuescente de cer-

los aglutinantes a humedades relativas elevadas, bajo punto de fusión de los lubrificantes, etc.

Estas características condicionan una inspección temprana (a los dos días del inicio del ensayo de compatibilidad, por ejemplo) de estas muestras para poder proceder a la retirada de aquellas que presentan, por ejemplo, un cambio de fases, y poder restituir y someterlas a otras condiciones de almacenamiento.

La metodología a seguir incluye la evaluación de la estabilidad de mezclas pulverulentas almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, la determinación de la estabilidad de mezclas compactadas o granuladas y almacenadas a humedad y temperatura ambientales constantes, y, en ocasiones, la determinación de la estabilidad de soluciones o suspensiones acuosas de principio activo-excipientes, en condiciones aceleradas isotérmicas y/o no isotérmicas. Efectivamente, las propiedades de fármacos y excipientes pueden verse alteradas como consecuencia de las manipulaciones mecánicas implicadas en algunas de las fases de la formulación, de forma que pueden aparecer incompatibilidades en mezclas estables como consecuencia de procesos tecnológicos tales como pulverización, desecación, granulación, compresión, etc.

Aparte del estudio de compatibilidad principio activo-excipiente, lotes pequeños de hipótesis formulaciones se deben preparar y analizar con el mismo protocolo de estabilidad, para detectar posibles problemas de incompatibilidad en una formulación multicomponente.

Aunque generalmente se considera que los resultados obtenidos constituyen un criterio de selección de excipientes, en realidad lo que nos permiten es excluir algunos, y entre los que resulten compatibles con el principio activo se seleccionan unos u otros en función de otros criterios.

Los métodos analíticos empleados pueden ser muy variados. Las técnicas cromatográficas son las más tradicionales.

La espectroscopia reflectante difusa ha sido aplicada en la investigación de la interacción sólido-sólido para detectar la adsorción física y química de excipientes por el principio activo. Esta adsorción puede afectar a la biodisponibilidad de la sustancia activa.

Un ejemplo de la aplicación de esta técnica analítica a los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente se muestra en la figura 1.15. La reacción de un fármaco con un excipiente origina un desplazamiento de la longitud de onda (figura 1.15, trazo 2), indicativo de adsorción física y no química, mientras que con otro excipiente causa una ligera degradación del fármaco (figura 1.15, trazo 3). En el caso de la decoloración de la superficie debido a una reacción con excipientes, lo mejor es realizar medidas de la reflexión de la superficie con un equipo de reflexión difusa.

El estudio de compatibilidad también puede ser aplicado a principios activos marcados radiactivamente con carbono 14 o hidrógeno 3.

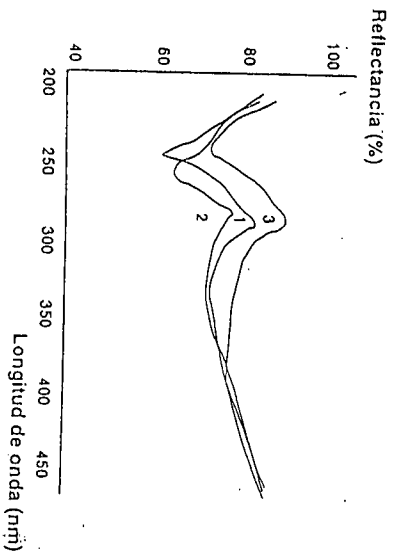


FIGURA 1.15. Espectro de reflectancia difusa de un fármaco solo (trazo 1) y con distintos excipientes (trazos 2 y 3).

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, análisis termogravimétrico, etc.) se pueden usar para investigar y predecir de forma rápida cualquier interacción, no sólo química sino además física, entre componentes de un formulación. No requieren el almacenamiento de la muestra ni en condiciones ambientales normales ni drásticas, durante distintos períodos de tiempo, más o menos largos. La figura 1.16 muestra un posible resultado de un estudio de compatibilidad aplicando la técnica de calorimetría diferencial de barrido.

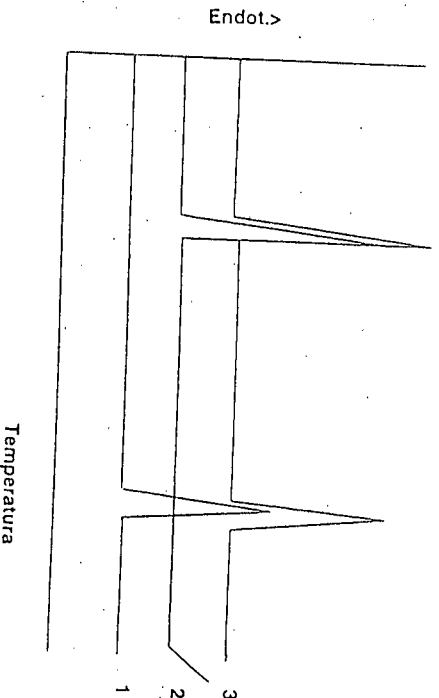


FIGURA 1.16. Características térmicas del fármaco solo (trazo 1), del excipiente solo (trazo 2) y de la mezcla física de ambos (trazo 3), determinadas por calorimetría diferencial de barrido.

En general, se asume que las propiedades térmicas de una mezcla física (figura 1.16, trazo 3) es la suma de las de los componentes individuales (figura 1.16, trazos 1 y 2). Por lo tanto, la detección de una modificación en las propiedades térmicas de los componentes una vez mezclados puede ser indicio de incompatibilidad entre ellos. Ahora bien, la interpretación de los resultados no siempre es fácil. A menudo los resultados obtenidos no son concluyentes (cambios térmicos poco acentuados, por ejemplo) se realiza una comprobación de los mismos aplicando técnicas cromatográficas. También se suele realizar una confirmación de los excipientes seleccionados por análisis térmico aplicando técnicas cromatográficas. En el último caso, se continúa con el desarrollo galénico, iniciando la etapa de formulación con estos excipientes no excluidos en un primer momento por las técnicas basadas en el análisis térmico. Por supuesto, cuando se requiere una comprobación por técnicas cromatográficas, las muestras sí se deben almacenar bajo condiciones normales y drásticas y ser evaluadas periódicamente.

La espectroscopia de infrarrojos, como tal (IR) o en la modalidad transformada de Fourier (FT-IR), puede proporcionar datos cualitativos y cuantitativos sobre interacciones del fármaco con distintos excipientes.

Con los resultados de todos los estudios realizados en la fase de preformulación se elabora un informe que definirá la viabilidad de la forma farmacéutica propuesta, la metodología que hay que seguir en el desarrollo de la fase de formulación y elaboración, las precauciones en la manipulación durante las mismas y el principio activo, las condiciones de reposición del fármaco y los excipientes cuyo uso no es recomendable.

Bibliografía

- Ansel, H. y Popovich, N. G.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1990.
- Fiese, E. F. y Hagen, T. A.: "Preformulation". En Lachman, L., Lieberman, L. y Kanig, J. L.: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.
- Goto, S.; Kim, N. y Hirakawa, Y.: "Preformulation Studies on Drugs". En Swbrick, J. y Boylan, J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. Marcel Dekker Inc. New York, 1995.
- Shargel, L. y Yu, A. B. C.: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3ª edición. Prentice Hall International Edition. New Jersey, 1993.
- USP 23. 1995.
- Wells, J. I. y Aulton, M. E.: "Preformulation". En Aulton, M. E.: *Pharmaceutical The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone. London, 1988.

46
1009

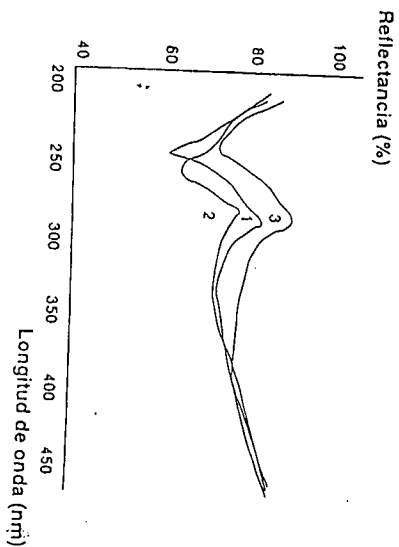


Figura 1.15. Espectro de reflectancia difusa de un fármaco solo (trazo 1) y con distintos excipientes (trazos 2 y 3).

Las técnicas basadas en el análisis térmico (calorimetría diferencial de barrido, análisis térmico diferencial, análisis termogravimétrico, etc.) se pueden usar para investigar y predecir de forma rápida cualquier interacción, no sólo química o además física, entre componentes de un formulación. No requieren el almacenamiento de la muestra ni en condiciones ambientales normales ni drásticas, ante distintos periodos de tiempo, más o menos largos. La figura 1.16 muestra un posible resultado de un estudio de compatibilidad aplicando la técnica de calorimetría diferencial de barrido.

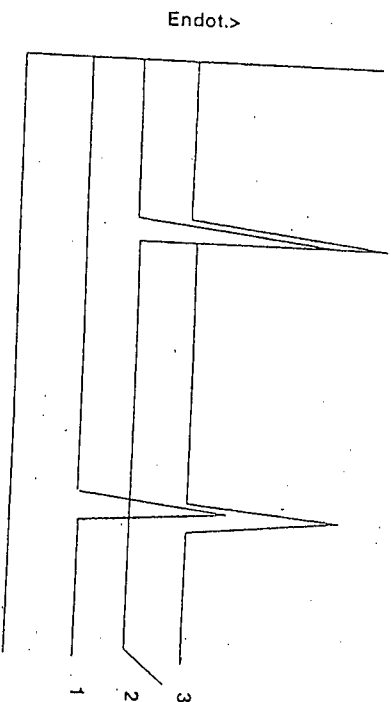


Figura 1.16. Características térmicas del fármaco solo (trazo 1), del excipiente solo (trazo 2) y de la mezcla física de ambos (trazo 3), determinados por calorimetría diferencial de barrido.

En general, se asume que las propiedades térmicas de una mezcla física (figura 1.16, trazo 3) es la suma de las de los componentes individuales (figura 1.16, trazos 1 y 2). Por lo tanto, la detección de una modificación en las propiedades térmicas de los componentes una vez mezclados puede ser indicio de incompatibilidad entre ellos. Ahora bien, la interpretación de los resultados no siempre es fácil. Así, cuando los resultados obtenidos no son concluyentes (cambios térmicos poco aparentes, por ejemplo) se realiza una comprobación de los mismos aplicando técnicas cromatográficas. También se suele realizar una confirmación de los excipientes seleccionados por análisis térmico aplicando técnicas cromatográficas. En este último caso, se continúa con el desarrollo galénico, iniciando la etapa de formulación con estos excipientes no excluidos en un primer momento por las técnicas basadas en el análisis térmico. Por supuesto, cuando se requiere una comprobación por técnicas cromatográficas, las muestras sí se deben almacenar bajo condiciones normales y drásticas y ser evaluadas periódicamente.

La espectroscopia de infrarrojos, como tal (IR) o en la modalidad transformada de Fourier (FT-IR), puede proporcionar datos cualitativos y cuantitativos sobre interacciones del fármaco con distintos excipientes.

Con los resultados de todos los estudios realizados en la fase de preformulación se elabora un informe que definirá la viabilidad de la forma farmacéutica propuesta, la metodología que hay que seguir en el desarrollo de la fase de formulación y elaboración, las precauciones en la manipulación durante las mismas del principio activo, las condiciones de reposición del fármaco y los excipientes cuyo uso no es recomendable.

Bibliografía

- Ansel, H. y Popovich, N. G.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1990.
- Fiese, E. F. y Hagen, T. A.: "Preformulation". En Lachman, L., Lieberman, L. A. y Kanig, J. L.: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3ª edición. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.
- Goto, S., Kim, N. y Hirakawa, Y.: "Preformulation Studies on Drugs". En Swarbrick, J. y Boylan, J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol. 12. Marcel Dekker Inc. New York, 1995.
- Shargel, L. y Yu, A. B. C.: *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*. 3ª edición. Prentice Hall International Edition. New Jersey, 1993.
- USP 23. 1995.
- Wells, J. I. y Aulton, M. E.: "Preformulation". En Aulton, M. E.: *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design*. Churchill Livingstone. London, 1988.

la energía de superficie del sólido no es homogénea, siendo en estas zonas donde comienza o se acelera el proceso de disolución, que es dependiente de la naturaleza, densidad y distribución de estos defectos de red. En ocasiones se crean tensiones que la red que provocan la aparición de imperfecciones cristalinas, debido al tratamiento térmico o mecánico que ha sufrido el fármaco durante algún proceso farmacéutico. Éste es el caso de comprimidos de fenacetina y fenobarbital, en los que una excesiva fuerza de compresión produce un aumento en la velocidad de disolución.

C) Estado sólido del soluto y biodisponibilidad

Para conseguir formas farmacéuticas de disponibilidad modificada, se recurre a la utilización de formas amorfas y cristalinas del fármaco. La insulina es un claro ejemplo de esto: con sales de zinc, en presencia de solución reguladora de acetato, es posible obtener un precipitado de tamaño uniforme amorfo (insulina semilenta) o cristalino (insulina ultralenta). La combinación adecuada de ambos permite obtener la insulina-Zn de las características deseadas.

El palmitato de cloranfenicol presenta tres formas polimórficas cristalinas, A, B y C, y una forma amorfa. El polimorfo A resulta inactivo, ya que se hidroliza demasiado lentamente por las esterases intestinales a cloranfenicol libre. Su solubilidad es menor que la del polimorfo B, que a las dos horas de su administración alcanza un nivel sanguíneo diez veces superior al conseguido con el polimorfo A. En la figura 3.16 se aprecian las diferencias entre los niveles plasmáticos que se obtienen cuando se administran suspensiones de cloranfenicol que contengan solo los polimorfos A o B y una mezcla de ambos. Debido a estas diferencias, la FDA y BP Codex y USP (23 ed.) exigen una valoración por espectroscopia IR para comprobar el porcentaje de forma polimórfica A que tiene el palmitato de cloranfenicol que se utiliza como materia prima.

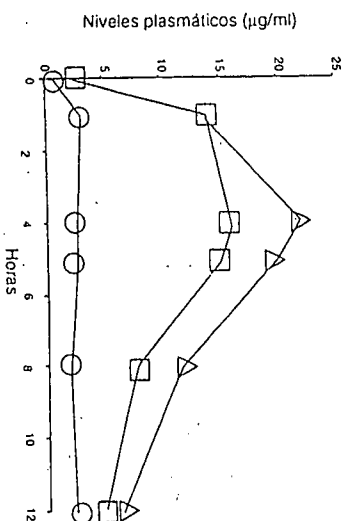


FIGURA 3.16. Niveles plasmáticos de palmitato de cloranfenicol. (○) Forma A; (□) 50% B; (Δ) forma B. Florence y Atwood (1988).

Cuando la energía requerida para que se produzca el paso de una forma polimórfica a otra es pequeña ($\Delta H < 5 \text{ kJ mol}^{-1}$), no se aprecian diferencias en la actividad biológica. En el palmitato de cloranfenicol, la diferencia de energía libre para la transformación de la forma B en la forma A y la entalpía son, respectivamente

$$\Delta G_{B \rightarrow A} = -3,42 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta H = -27,32 \text{ kJ mol}^{-1}$$

y para la transformación de la forma C en la A y la entalpía son, respectivamente

$$\Delta G_{C \rightarrow A} = -2,05 \text{ kJ mol}^{-1}$$

$$\Delta H = -15,44 \text{ kJ mol}^{-1}$$

La aspirina cristaliza en dos formas polimórficas, dependiendo del disolvente que se utilice: solución de alcohol al 95% o de n-hexano. La velocidad de disolución en agua de la forma obtenida a partir de este último disolvente es mayor.

Las formas hidratadas y anhidras de un fármaco pueden tener puntos de fusión diferentes, lo que afecta a su velocidad de disolución y biodisponibilidad. La cafeína, la ampicilina, la quinina, los barbitúricos, las sulfamidas, la tetraciclina, la ampicilina y la teofilina son otros tantos ejemplos en los que la forma anhidra tiene una mayor solubilidad. Existen también diferencias en función del solvente incorporado; así, los solvatos alcohólicos de prednisolona e hidrocloridona se absorben mejor que los de acetona. Los solvatos pueden formarse no sólo durante la síntesis, sino también durante la producción o el almacenamiento, como por ejemplo en comprimidos de p-amino salicilato cálcico o de pentobarbital cálcico, prednisolona micronizada y acetato de hidrocloridona.

D) Características del medio disolvente

Como se indicó en el apartado 3.2.3, muchos fármacos se ionizan en agua, comportándose como ácidos o bases débiles. Para un compuesto ácido, la ecuación de Noyes y Whitney se puede expresar en función de la concentración de especies H^+ disociadas y su pK_a

$$\frac{\partial C}{\partial t} = -D S C_s \left(1 + \frac{K_a}{[H^+]} \right) \quad [3.44]$$