



Nº. 05-097540- -00013-0000

Fecha: 2010-07-09 18:23:41 Dep: 2020 DIR NUEVASCH
Tra 2: PATENTES Tra 4: RLGRUEPOSTO
Act 309 CI DINFORMACION Folios: 15

186
78

SEÑOR

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E. S. D.

REF: EXPEDIENTE 05-097-540

TÍTULO SOLICITADO: "COMPOSICIÓN FARMACÉUTICA EN SOLUCIÓN QUE CONTIENE UN INHIBIDOR DE LIPASA Y PROCESOS PARA SU FABRICACIÓN ASÍ COMO LA PRESENTACIÓN FARMACÉUTICA QUE LA INCLUYE"

PUBLICACIÓN: Gaceta 568 de 29-09-2006, número de publicación 107

SOLICITANTE: PROCAPS S.A.

APODERADO: LUIS FERNANDO RINCÓN CUELLAR.

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 hecho por el solicitante en su respuesta al oficio 2522 del 5 de marzo de 2009, presentada el 01 de junio de 2009, corresponde a una cambio de

187
188

forma, que pretende evadir de manera superficial los argumentos expuestos tanto por el examinador técnico como por nosotros en la oposición presentada en su momento. Es así como al revisar lo comprendido por el capítulo reivindicatorio modificado persiste la carencia de nivel inventivo, en tanto allí se mantienen en esencia las mismas características técnicas descritas con anterioridad en el estado de la técnica (cápsulas blandas que contienen orlistat).

Es así como insistimos en que, como cualquier persona medianamente versada en la materia debe reconocer, el mismo principio activo se puede presentar en diferentes formas farmacéuticas, por ejemplo, como un comprimido, capsula o solución acuosa, los cuales, a su vez se pueden formular utilizando diferentes excipientes farmacéuticamente aceptables. En el mismo sentido y por lo general, las técnicas de formulación y el conjunto de compuestos que se pueden utilizar para desarrollar productos farmacéuticos viables en sus diferentes formas, son elementos bien conocidos para una persona medianamente versada en la técnica. Es también reconocible que la selección de los componentes de toda formulación farmacéutica no es algo fortuito, sino que se realizan estudios de preformulación y formulación previos que aseguren las características y especificaciones de calidad que debe tener todo medicamento terminado.

No puede considerarse inventiva la selección de agentes solubilizantes tales como dietilenglicol monoetil éter y/o un ácido graso o una de sus sales, dentro de la producción de cápsulas blandas, ni mucho menos el proceso de solubilización de un principio activo dentro de este sistema solvente, dado que, como se conoce bien, la solubilidad es uno de las consideraciones fisicoquímicas dentro de la etapa de preformulación¹, y cuando dentro de los solventes tipo no acuosos e hidromiscibles, los polialcoholes (familia a la que pertenecen los glicoles como el dietilenglicol monoetil éter) se reconocen como disolventes de numerosos fármacos por su poder disolvente y estabilizante² así como dentro de disolventes liposolubles poco enrranciables y atóxicos son el miristato de isopropilo y el miglyol 812 (mezcla de triglicéridos de ácidos grasos)³.

¹ Vila Jato J. L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 50 a 55.

² Vila Jato J. L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 172 a 175.

~~188~~
189

Siendo aun más específicos, cualquier persona medianamente versada en la formulación de cápsulas blandas de gelatina debe reconocer que en cuanto al material de relleno de las mismas es posible incorporar suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, pellets y polvos secos siempre y cuando dicha mezcla no lleve un porcentaje de agua (o cualquier otro vehiculo) que pueda disolver las paredes de la cápsula de gelatina. Con respecto a estos vehículos apropiados, se reconoce que pueden utilizarse aceites, volátiles o no, como los aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos, alifáticos, esteres y éteres líquidos. También pueden involucrarse algunos solventes hidromiscibles tales como los polietilenglicoles, alcohol isopropílico, poligliceroles y esteres de glicerilo entre otros⁴. Si se observa bien, se puede afirmar que las características de los solventes que elije el solicitante para solubilizar Orlistat dentro de una cápsula de gelatina blanda, se ajustan perfectamente a las necesidades y requerimientos específicos del tipo de solventes que pueden llevar dichas formulaciones farmacéuticas, y por lo tanto no pueden representar invención alguna, sino que por el contrario, representan el resultado de la aplicación convencional de los ensayos de preformulación que conllevan a una mezcla de solventes, con las características adecuadas para poder disolver Orlistat y al mismo tiempo incluirse dentro de una capsula de gelatina blanda.

En otras palabras, y a manera de conclusión, asumir que la composición farmacéutica que reivindica la solicitud colombiana en trámite tiene las características necesarias para acceder al privilegio de patente de invención, es asumir que el simple hecho de incluir principios activos reconocidos en el estado de la técnica en otro tipo de formulaciones farmacéuticas diferentes a las que se incluían inicialmente y/o en las mismas formulaciones farmacéuticas pero con excipientes distintos corresponden a nuevas invenciones

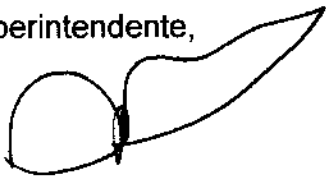
Por todo lo anterior, ruego se analicen los argumentos expuestos con el rigor y detenimiento habituales, y que en consecuencia el Despacho decrete, además de la negación de la solicitud en comento, el archivo del expediente que lo contiene.

189
190

III. ANEXOS.

- ❖ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen I. Páginas 50 a 55 y 173 a 175; y Volumen II. Páginas 63 y 64.

Señor Superintendente,



JOSE LUIS REYES VILLAMIZAR

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

F) Materiales gastrorresistentes

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas para eliminar posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad por la presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantea problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la aplicación de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo las posibilidades de reacción del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetofalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de dos capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico, quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetofalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilftalato, dibutilftalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

2.1.4. Cápsulas gelatinosas blandas

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas "elásticas", están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenan y cierran en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorpora en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

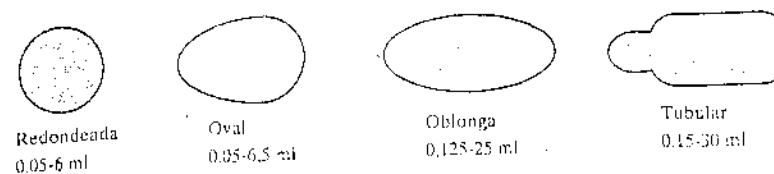


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente comentados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsulas suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera del tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando a la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles o no, y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes (isopropílico), poligliceroles, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensores y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensores se usan para prevenir la deposición y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados, para solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se suele recurrir a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para facilitar la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 µm para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación de llenado.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1933.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

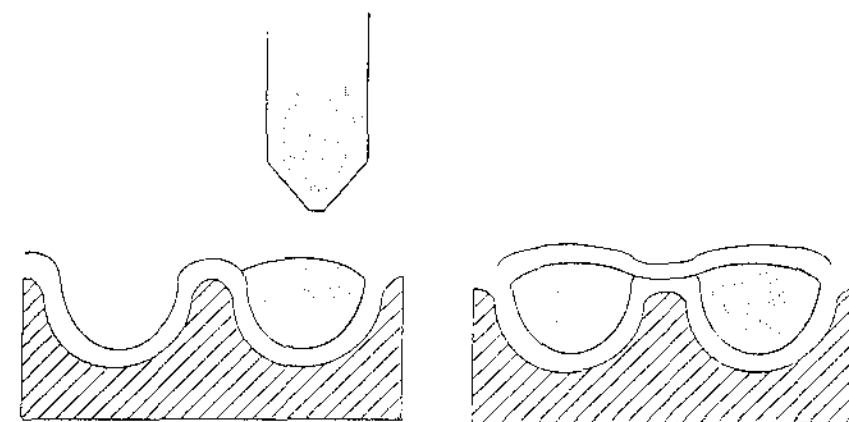


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente

212

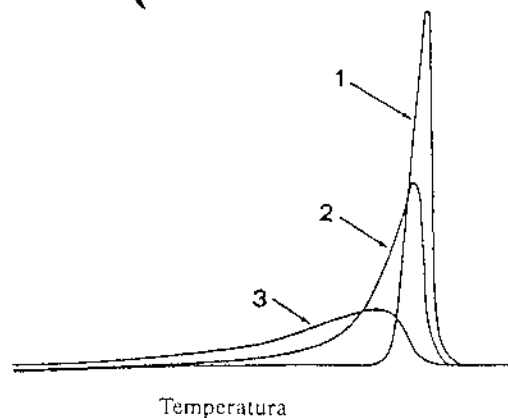


FIGURA 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

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 han de fijar 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 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 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 1 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 un fármaco, 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, en 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 zona del ultravioleta y su concentración puede determinarse por espectrofotometría directa. La forma no ionizada absorberá a diferente longitud de onda, de modo 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 pH que corresponderá a la ordenada al origen que se obtiene al representar el pH contra el logaritmo de la relación fracción ionizada/fracción no ionizada, según la ecuación de Hendersson-Hasselbach:

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

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 en algunos casos...

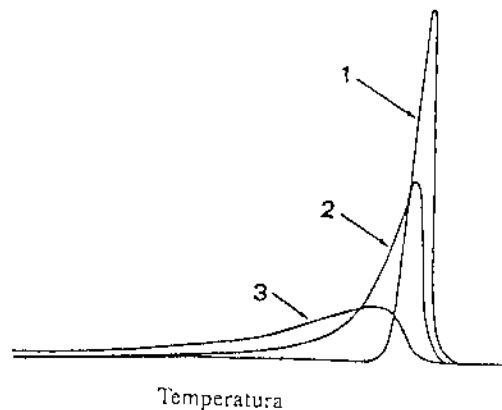


FIGURA 1.12. Curvas de DSC correspondientes al ácido benzoico: (1) ácido benzoico patrón, (2) ácido benzoico con una pureza del 98,6%, (3) ácido benzoico con una pureza del 97,2%.

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 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 pKa.
- 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 como 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, $\text{ClH } 0,01\text{M}$, $\text{ClH } 0,1\text{M}$ y $\text{NaOH } 0,1\text{M}$, 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 pKa

En el caso de sustancias con carácter ácido o básico débil, la determinación de su pKa reviste gran interés, dado que la relación numérica entre el pKa 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 pKa 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 Hendersson-Hasselbach:

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

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

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 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 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 cosolvente al sistema acuoso. Como cosolvente para preparar formas líquidas 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:

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

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 pK_a , 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) 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.

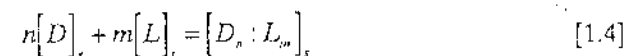
Esta determinación tiene un gran interés porque al ser las membranas biológicas de naturaleza lipídica, la capacidad que tendrán las moléculas de fármaco para atravesar estas membranas, y en consecuencia absorberse, puede estar muy relacionada con el valor numérico del coeficiente de reparto acuoso.

En el caso de emulsiones de administración parenteral, el valor del coeficiente de reparto proporciona información sobre la duración de efectos del fármaco. 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 valores de 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, fenitofina, etc.

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



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 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.

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 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 ingieran 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 gastrorresistentes, de cesión sostenida... En ocasiones, además de soluciones amortiguadoras, se añaden al medio de disolución enzimas o tensoactivos para intentar reproducir con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, donde puede haber secreciones de enzimas como pancreatina o tripsina y tensoactivos 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 tópicas, 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

mallla, mientras que en el dispositivo de palas el medicamento se encuentra en fondo del vaso en el que se produce una agitación a consecuencia del giro de un 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, 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

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 ingieren 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 gastrorresistentes, de acción sostenida... En ocasiones, además de soluciones amortiguadoras, se añaden al medio de disolución enzimas o tensoactivos para intentar reproducir con mayor exactitud las condiciones fisiológicas del tracto gastrointestinal, donde puede haber secreciones de enzimas como pancreatina o tripsina y tensoactivos 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 acción en formulaciones tópicas, 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 agitación 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

mallera, 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

De una forma sencilla, los disolventes farmacéuticos se pueden clasificar en polares, semipolares y no polares. Los disolventes polares se caracterizan por poseer un elevado momento dipolar que permite disolver sustancias salinas mediante interacciones ion-dipolo e incluso romper uniones covalentes en el soluto y provocar su ionización. Además, pueden formar puentes de hidrógeno con el soluto. El agua es un disolvente polar y los alcoholes y glicoles también se pueden considerar en el mismo grupo.

CUADRO 3.11
Vehículos farmacéuticos recomendados en la USP (23 ed.)

Aromatizados y/o edulcorados:	
---	Elixir aromático, elixir de benzaldehído
	Agua de menta, solución de sorbitol, jarabe
Oleaginosos:	
	Aceite de almendra, de maíz, de algodón, aceite mineral, aceite mineral ligero, de oliva, de cacahuate, de girasol, de azafrán, de sésamo, de soja
	Etil oleato, isopropil miristato, isopropil palmitato, alcohol mirisílico, octildodecanol
	Escualeno
Portadores sólidos:	
	Esferas de azúcar
Estériles:	
	Inyección de cloruro sódico (bacteriostática), agua para inyección (bacteriostática)

Los disolventes semipolares tienen constantes dieléctricas más bajas y son en su mayoría aceptores de protones (ésteres, cetonas, éteres). Son líquidos hidromiscibles, pues forman puentes de hidrógeno con el agua. Por último, los líquidos no polares disuelven a otros compuestos por fuerzas de dispersión de London (hidrocarburos); en algunos casos, como en el del cloroformo y el benceno, tienen débiles propiedadesceptoras o dadoras de protones. El cuadro 3.12 incluye algunos disolventes farmacéuticos.

3.3.1. Agua

El agua es el disolvente por excelencia. Posee un momento dipolar permanente muy elevado ($\mu = 1,87$) y puede formar enlaces dipolo-dipolo, dipolo-dipolo inducido, dipolo-ion y puentes de hidrógeno. Las moléculas de agua se asocian entre sí

mediante puentes de hidrógeno de gran intensidad que le confieren una estructura muy ordenada y compacta, responsable de dos importantes efectos: la *hidratación hidrofóbica* y la *interacción hidrofóbica*. En disolución acuosa, las moléculas y grupos no polares (hidrocarburos, grupos alquílicos de fármacos) inducen un aumento del orden de las moléculas de agua que los rodean, reforzando los enlaces de hidrógeno del agua en su entorno (estructura "iceberg"). Este efecto se conoce como hidratación hidrofóbica y produce una fuerte disminución de entropía que explica la baja solubilidad de los hidrocarburos en el agua. La interacción hidrofóbica se produce entre moléculas o grupos no polares que se aproximan y expulsan el agua ordenada (icebergs) que solvata a sus grupos hidrófobos independientemente. Como resultado, se produce un aumento de entropía que estabiliza y caracteriza este tipo de interacción.

El agua se utiliza en la elaboración de casi todas las formas farmacéuticas, ya sea como vehículo principal o como sustancia auxiliar. La Farmacopea Europea diferencia dos tipos de agua: purificada y para preparaciones inyectables. La USP clasifica el agua para uso farmacéutico en otras categorías (cuadro 3.10).

3.3.2. Disolventes no acuosos e hidromiscibles

Cuando la sustancia activa es poco soluble en agua, se degrada por hidrólisis en medio acuoso o se desea elaborar una formulación para modular o prolongar la absorción, se recurre al empleo de disolventes no acuosos a los que se les exige capacidad de disolución, estabilidad y compatibilidad con la formulación, inactividad fisiológica y farmacológica. Los disolventes que se emplean pertenecen a varias familias químicas (cuadro 3.12).

CUADRO 3.12
Propiedades de disolventes

DISOLVENTE	FÓRMULA	Pf °C	Pe °C	DENSIDAD	ÍNDICE DE REFRACCIÓN	TOXICIDAD DL50(g/kg) rata v.o.
Etolanol	CH ₃ OH	-112	78,5	0,7904	1,3614	7,06
Isopropanol	(CH ₃) ₂ CHOH	-89,5	82,4	0,786	1,3776	5,05
Glicerina	CH ₂ OHCHOHCH ₂ OH	17,8	290	1,265	1,4746	12,6
Propilenglicol	CH ₂ OHCHOHCH ₃	-59	188	1,038	1,4324	21-33,7
PGE 400	CH ₂ OH[CH ₂ OCH ₂]	4,8	-	1,13	1,465	30,2
Acetona	CH ₃ COCH ₃	-94	56,5	0,788	1,3591	10,7
Metil- <i>i</i> -butilcetona	CH ₃ COCH ₂ CH(CH ₃) ₂	-87,4	117	0,801	1,396	2,08
Bencil benzoato	C ₆ H ₅ COCH ₂ C ₆ H ₅	21	323	1,120	1,5681	0,5
Etil acetato	CH ₃ COOCH ₂ CH ₃	-83	77	0,902	1,3719	11,3
Hidrato amileno	(CH ₃) ₂ COHCH ₂ CH ₃	-9	102,5	0,808	1,4052	1
Cloruro de metilo	CH ₂ Cl ₂	-95	39,7	1,3255	1,4244	1,6

Entre los alcoholes, se emplean el etanol y el isopropanol. La denominación de alcohol se reserva para el alcohol etílico con un contenido mínimo entre 94 y 96,6% v/v, dependiendo de la farmacopea consultada. Actualmente se encuentra incluido en el listado de excipientes de declaración obligatoria en la formulación de medicamentos, pues puede causar riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y niños. Además de sus propiedades disolventes, es antimicrobiano, conservante, desinfectante y favorece la penetración percutánea. Se usa para aumentar la solubilidad de ciertos heterociclos cardíacos, como solubilizante de la hidrocortisona para vía endovenosa, en solución acuosa al 50%, solo o asociado a otros disolventes (por ejemplo, al propilenglicol para disolver a la mefenesina, ciclosporina).

El contenido en etanol de las mezclas hidroalcohólicas se expresa, como grado alcohólico en volumen que corresponde a los volúmenes de alcohol absoluto que contienen 100 volúmenes de mezcla hidroalcohólica (v/v), medidos a 20 °C. La mezcla más corriente es el alcohol oficial de 96. Las tablas de las densidades de mezclas hidroalcohólicas facilitan el cálculo de las cantidades de agua y alcohol necesarias para realizar diluciones de alcohol en volumen.

Los polialcoholes (propilenglicol, glicerina, butilenglicoles) son muy apropiados como disolventes de numerosos fármacos por su poder disolvente ($\delta = 15-35$) y estabilizante. También poseen propiedades antisépticas. El propilenglicol se utiliza como disolvente de los derivados del ácido p-amino benzoico y es en general mejor disolvente que la glicerina para fármacos poco polares (es menos polar que la glicerina). Ambos son codisolventes en numerosas mezclas binarias y ternarias con agua o alcohol. Se utilizan en muchas formulaciones y formas farmacéuticas. El 1,3 butilenglicol o 1,3 butanodiol se utiliza principalmente en inyectables de cesión controlada y como disolvente en formulaciones de aplicación tópica.

Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros de óxido de etileno y tienen diferente consistencia dependiendo del grado de polimerización. Son solubles en agua y miscibles en todas proporciones con los otros miembros de la serie, lo que permite obtener mezclas de viscosidad y solubilidad adecuadas a cada formulación. Son muy higroscópicos e impiden el crecimiento microbiano. Las soluciones acuosas de PEG pueden esterilizarse en autoclave o por filtración. Los términos líquidos se emplean en formas de administración parenteral (PEG 300 y 400), preparaciones orales y como viscosizantes de colirios.

La acetona (momento dipolar de $2,8 \times 10^{-18}$ ues, constante dieléctrica de 21) es semipolar y se utiliza como disolvente de polímeros para recubrimiento por película y en la elaboración de micropartículas. La metil isobutilcetona se emplea como disolvente de gomas, resinas y nitrocelulosa. Resulta irritante para las mucosas y es narcótico.

Otros disolventes semipolares e hidromiscibles utilizados son el lactato de etilo, el glicofuro, el isopropilidenglicerol, el metilidenglicerol, la dimetilacetamida, la hidroxietil-lactamida y la trietanolamina.

Otros disolventes son sólo parcialmente miscibles con el agua. El bencilzoato es disolvente en inyectables intramusculares y disolvente y plastificante aromas y perfumes en cosmética. Su principal aplicación es como agente terapéutico tópico para tratar la sarna. Por su parte, el acetato de etilo se utiliza como sensibilizante y disolvente de materiales de recubrimiento para la elaboración de micropartículas.

3.3.3. Disolventes liposolubles

El oleato de etilo es vehículo de preparaciones parenterales intramusculares (esteroides y fármacos lipófilos) y de cápsulas biodegradables de implantación subcutánea. Menos viscoso que el aceite, esterilizable por calor seco (160 °C, 1h), aplica a los materiales de goma. El aceite mineral, parafina líquida, aceite de parafina o aceite de vaselina es una mezcla de hidrocarburos líquidos saturados obtenidos de la destilación del petróleo. Se usa como disolvente en lociones y cremas, sistemas transdérmicos y preparaciones óticas. Se puede esterilizar con calor seco y es incompatible con agentes oxidantes enérgicos. Otros disolventes liposolubles por emulsionables y atóxicos son el miristato de isopropilo y el miglyol 812 (mezcla de triglicéridos de ácidos grasos C_8 y C_{12}).

Los aceites son ésteres de ácidos grasos y glicerina; los no volátiles son los más importantes desde el punto de vista farmacéutico. Los que se utilizan como solventes farmacéuticos se obtienen de semillas vegetales, con el fin de que el organismo mismo los pueda metabolizar. Deben ser líquidos a temperatura ambiente y no emulsionarse fácilmente. Las farmacopeas recogen las especificaciones propias de cada uno. Se debe declarar su inclusión en la formulación con el fin de prevenir reacciones de tipo alérgico. Entran en este grupo los aceites de maíz, algodón, cacahuate, sésamo, almendras dulces, girasol, ricino (muy viscoso) y soja.

3.4. Estimación teórica de la solubilidad

Dada la complejidad del proceso de disolución (figura 3.1) y los numerosos factores que afectan a la solubilidad, es fácil deducir que la predicción exacta de la solubilidad de un compuesto es muy complicada. La ecuación de Hildebrand (apartado 3.1.4) proporciona buenos resultados en disoluciones regulares, es decir, solutos no polares en disolventes no polares. Sin embargo, las disoluciones de mayor interés en Tecnología Farmacéutica están formadas por solutos y disolventes polares. Para estimar la solubilidad en estas últimas, se han desarrollado métodos semicuantitativos que tratan de utilizar el menor número posible de experimentos. Los métodos combinan consideraciones termodinámicas con parámetros experimentales.

Entre los alcoholes, se emplean el etanol y el isopropanol. La denominación de alcohol se reserva para el alcohol etílico con un contenido mínimo entre 96,6% v/v, dependiendo de la farmacopea consultada. Actualmente se encuentra incluido en el listado de excipientes de declaración obligatoria en la formulación de medicamentos, pues puede causar riesgo en pacientes con enfermedad hepática, alcoholismo, epilepsia y en mujeres embarazadas y niños. Además de sus propiedades disolventes, es antimicrobiano, conservante, desinfectante y favorece la penetración percutánea. Se usa para aumentar la solubilidad de ciertos heterociclos cardíacos, como solubilizante de la hidrocortisona para vía endovenosa, en solución acuosa al 50%, solo o asociado a otros disolventes (por ejemplo, al propilenglicol para disolver a la mefenesina, ciclosporina).

El contenido en etanol de las mezclas hidroalcohólicas se expresa, como grado alcohólico en volumen que corresponde a los volúmenes de alcohol absoluto que contienen 100 volúmenes de mezcla hidroalcohólica (v/v), medidos a 20 °C. La mezcla más corriente es el alcohol oficial de 96. Las tablas de las densidades de mezclas hidroalcohólicas facilitan el cálculo de las cantidades de agua y alcohol necesarias para realizar diluciones de alcohol en volumen.

Los polialcoholes (propilenglicol, glicerina, butilenglicoles) son muy apropiados como disolventes de numerosos fármacos por su poder disolvente ($\delta = 15-35$) y estabilizante. También poseen propiedades antisépticas. El propilenglicol se utiliza como disolvente de los derivados del ácido p-amino benzoico y es en general mejor disolvente que la glicerina para fármacos poco polares (es menos polar que la glicerina). Ambos son codisolventes en numerosas mezclas binarias y ternarias con agua o alcohol. Se utilizan en muchas formulaciones y formas farmacéuticas. El 1,3 butilenglicol o 1,3 butanodiol se utiliza principalmente en inyectables de cesión controlada y como disolvente en formulaciones de aplicación tópica.

Los polietilenglicoles (PEG) son polímeros de óxido de etileno y tienen diferente consistencia dependiendo del grado de polimerización. Son solubles en agua y miscibles en todas proporciones con los otros miembros de la serie, lo que permite obtener mezclas de viscosidad y solubilidad adecuadas a cada formulación. Son muy higroscópicos e impiden el crecimiento microbiano. Las soluciones acuosas de PEG pueden esterilizarse en autoclave o por filtración. Los términos líquidos se emplean en formas de administración parenteral (PEG 300 y 400), preparaciones orales y como viscosizantes de colirios.

La acetona (momento dipolar de $2,8 \times 10^{-18}$ ues, constante dieléctrica de 21) es semipolar y se utiliza como disolvente de polímeros para recubrimiento por película y en la elaboración de micropartículas. La metil isobutilcetona se emplea como disolvente de gomas, resinas y nitrocelulosa. Resulta irritante para las mucosas y es narcótico.

Otros disolventes semipolares e hidromiscibles utilizados son el lactato de etilo, el glicofurol, el isopropilidenglicerol, el metilidenglicerol, la dimetilacetamida, el hidroxietil-lactamida y la trietanolamina.

Otros disolventes son sólo parcialmente miscibles con el agua. El bencil benzoato es disolvente en inyectables intramusculares y disolvente y plastificante de aromas y perfumes en cosmética. Su principal aplicación es como agente terapéutico tópico para tratar la sarna. Por su parte, el acetato de etilo se utiliza como saborizante y disolvente de materiales de recubrimiento para la elaboración de micropartículas.

3.3.3. Disolventes liposolubles

El oleato de etilo es vehículo de preparaciones parenterales intramusculares (esteroides y fármacos lipófilos) y de cápsulas biodegradables de implantación subcutánea. Menos viscoso que el aceite, esterilizable por calor seco (160 °C, 1h), ataca a los materiales de goma. El aceite mineral, parafina líquida, aceite de parafina, o aceite de vaselina es una mezcla de hidrocarburos líquidos saturados obtenidos de la destilación del petróleo. Se usa como disolvente en lociones y cremas, sistemas transdérmicos y preparaciones óticas. Se puede esterilizar con calor seco y es incompatible con agentes oxidantes enérgicos. Otros disolventes liposolubles poco enranciables y atóxicos son el miristato de isopropilo y el miglyol 812 (mezcla de triglicéridos de ácidos grasos C_8 y C_{12}).

Los aceites son ésteres de ácidos grasos y glicerina; los no volátiles son los más importantes desde el punto de vista farmacéutico. Los que se utilizan como solventes farmacéuticos se obtienen de semillas vegetales, con el fin de que el organismo los pueda metabolizar. Deben ser líquidos a temperatura ambiente y no enranciarse fácilmente. Las farmacopeas recogen las especificaciones propias de cada uno. Se debe declarar su inclusión en la formulación con el fin de prevenir reacciones de tipo alérgico. Entran en este grupo los aceites de maíz, algodón, cacahuete, sésamo, almendras dulces, girasol, ricino (muy viscoso) y soja.

3.4. Estimación teórica de la solubilidad

Dada la complejidad del proceso de disolución (figura 3.1) y los numerosos factores que afectan a la solubilidad, es fácil deducir que la predicción exacta de la solubilidad de un compuesto es muy complicada. La ecuación de Hildebrand (apartado 3.1.4) proporciona buenos resultados en *disoluciones regulares*, es decir, solutos no polares en disolventes no polares. Sin embargo, las disoluciones de mayor interés en Tecnología Farmacéutica están formadas por solutos y disolventes polares. Para estimar la solubilidad en estas últimas, se han desarrollado métodos semiempíricos que tratan de utilizar el menor número posible de experimentos. Los métodos combinan consideraciones termodinámicas con parámetros experimentales.