

Mariela Razuc | Paola Natalini | Liliana Chanampa
Alejandra González | Adriana Calcagno | Loreana Gallo

TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

DISEÑO Y PREPARACIÓN
DE FORMULACIONES



COLECCIÓN **CIENCIAS
Y TECNOLOGÍA**

Tecnología farmacéutica: diseño y preparación de formulaciones / Loreana Gallo ... [et al.]. - 1ª ed.-
Bahía Blanca: Editorial de la Universidad Nacional del Sur. Ediuns, 2019.
145 p.; 17 x 23 cm.

ISBN 978-987-655-224-0

1. Farmacia. I. Gallo, Loreana.
CDD 615.1



Editorial de la Universidad Nacional del Sur

Santiago del Estero 639 | B8000HZQ Bahía Blanca | Argentina

www.ediuns.com.ar | ediuns@uns.edu.ar

Facebook: Ediuns | Twitter: @EditorialUNS



Libro
Universitario
Argentino

No se permite la reproducción parcial o total, el alquiler, la transmisión o la transformación de este libro, en cualquier forma o por cualquier medio, sea electrónico o mecánico, mediante fotocopias, digitalización u otros métodos, sin el permiso previo y escrito del editor. Su infracción está penada por las Leyes n.º 11723 y 25446.

Queda hecho el depósito que establece la Ley n.º 11723.
Bahía Blanca, Argentina, agosto de 2019.

© 2019, Ediuns.

*Si lo oigo lo olvido,
si lo veo lo recuerdo,
si lo hago lo aprendo*
Confucio

PRÓLOGO

Se denomina tecnología farmacéutica al conjunto de los conocimientos asociados a operaciones básicas y procesos tecnológicos destinados al diseño, elaboración y control de formulaciones farmacéuticas. El objetivo de la misma es el desarrollo de medicamentos eficaces, seguros y estables.

El propósito del presente libro es ofrecer una guía para el desarrollo magistral de formulaciones farmacéuticas sólidas, el cual incluye polvos, gránulos, cápsulas, comprimidos, supositorios y óvulos. El mismo cuenta con un marco teórico asociado a cada temática, así como procedimientos detallados de manufactura y ejercicios teórico-prácticos con la finalidad de afianzar los conocimientos. Asimismo, incluye contenidos teóricos y ejercicios teórico-prácticos de sistemas de liberación modificada, formulaciones inhalables y métodos para isotonzar.

ÍNDICE

1. Polvos farmacéuticos	11
2. Procesos de granulación.....	29
3. Comprimidos. Excipientes y métodos de manufactura. Ejercitación	39
4. Comprimidos. Controles de calidad y problemas relacionados. Ejercitación II.....	55
5. Comprimidos. Producción y controles de calidad.....	61
6. Cápsulas de gelatina rígida.....	69
7. Sistemas de liberación modificada.....	83
8. Supositorios y óvulos	93
9. Aerosoles farmacéuticos y dispositivos de administración inhalatoria. Ejercitación	105
10. Métodos para isotonzar soluciones. Ejercitación	121
11. Productos médicos de dispensación en farmacia	137
12. Actividad integradora. Fórmulas y excipientes.....	139
13. Bibliografía	143

1. POLVOS FARMACÉUTICOS

Los polvos son mezclas homogéneas de fármacos o de sustancias químicas secas y finamente divididas (de tamaño menor a 1 mm), o de ambos, destinados al uso interno (povos orales) o externo (povos tópicos).

Existen distintas formas farmacéuticas obtenidas a partir de povos:

- povos a granel de uso externo: destinados para aplicación tópica (povos para espolvorear), a menudo contienen uno o más principios activos incorporados a un polvo diluyente (los más comunes son el almidón y el talco). Se envasan en recipientes de boca ancha con tapa perforada. Si hay componentes volátiles o principios activos sensibles a la humedad se usan recipientes de cierre hermético.
- povos a granel de uso interno: se dispensan en recipientes de boca ancha, que permitan introducir el utensilio de medida (cuchara), por ejemplo: antiácidos. Al igual que los de uso externo si contiene una mezcla eutéctica tiene que protegerse con un polvo adsorbente adecuado.
- povos fraccionados: contienen dosis fraccionadas y empaquetadas en papeles doblados o bolsas pequeñas de plástico. Uno de los principales

Mariela Razu, Paola Natalini, Liliana Chanampa, Alejandra González,
Adriana Calcagno, Loreana Gallo

usos es suministrar dosis para pacientes con dificultades para tragar comprimidos o cápsulas.

Proceso de producción de polvos farmacéuticos

Pesaje

El pesaje de el/los principio/s activo/s de la formulación constituye la primera etapa en el proceso de obtención de un polvo medicinal. La cantidad de polvo mínima a pesar en la oficina de farmacia depende de la sensibilidad y precisión de la balanza utilizada. Si la dosis es inferior a la cantidad mínima pesable por la balanza, es necesario agregar un diluyente inerte el cual también puede favorecer la fluidez de la mezcla.

Reducción del tamaño de partícula

En la mayoría de los usos de los polvos se necesitan sólidos finamente divididos. Si los polvos no se encuentran finamente divididos se requiere de la reducción de tamaño de partícula previo a su uso. Este proceso de reducción de tamaño de partícula se denomina conminución.

La técnica más utilizada en la oficina de farmacia para realizar el proceso de conminución es la pulverización, que implica el frotamiento continuo de un sólido en el interior de un mortero (generalmente de porcelana, figura n.º 1) con un pilón a fin de disminuir el tamaño de partícula hasta el deseado.



Figura 1. Mortero de porcelana

Mezclado

El propósito del mezclado es obtener una mezcla homogénea, esencial para lograr dosis uniformes (uniformidad de contenido del fármaco) en las mezclas de fármacos sólidos. Las técnicas utilizadas por el farmacéutico en la oficina de farmacia para el mezclado de polvos son:

- mezclado en mortero: este método además de mezclar puede utilizarse para reducir el tamaño de las partículas. Los morteros más utilizados para realizar mezclas son los de vidrio, siendo también útiles para pulverizar sustancias blandas.
- mezclado en bolsas o frascos: este método implica sacudir la mezcla de polvos en bolsas de polietileno o frascos de vidrio/plástico con cierre hermético.
- mezclado en equipos eléctricos o licuadoras.

Dado que por inspección visual no resulta fácil determinar en qué momento se logra la mezcla homogénea, algunos farmacéuticos agregan una pequeña cantidad de un colorante certificado (0,1 %) a la mezcla para determinar cuándo se alcanza la homogeneidad de la misma.

Métodos de mezclado

Dilución geométrica: se usa cuando se tiene dos o más componentes en polvo (Ej. A y B) y en cantidades diferentes. Este método es confiable para lograr la distribución uniforme de principios activos potentes (en dosis bajas).

Pasos para realizar una dilución geométrica:

1. Pesar los componentes.
2. Verter en un mortero los componentes que estén en cantidades más pequeñas.
3. Seleccionar el componente que esté en mayor cantidad y colocar en el mortero una porción de este semejante a la que fue colocada previamente.
4. Mezclar correctamente los polvos hasta obtener una mezcla uniforme.
5. Añadir un segundo volumen de polvo igual a la mezcla que se tiene en el mortero y mezclar.
6. Continuar agregando de esta forma hasta adición total del componente que se encuentra en mayor cantidad (figura 2).

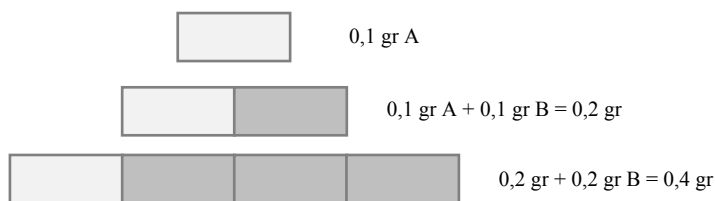


Figura 2. Método de mezclado de dilución geométrica

Adición alternada: cuando una formulación requiere mezclar cantidades relativamente iguales de dos o más componentes en polvo (Ej. A y B), se puede obtener una mezcla uniforme primero incorporando y mezclando pequeñas porciones de cada componente y luego agregando cantidades pequeñas de cada uno en forma alternada (figura 3).

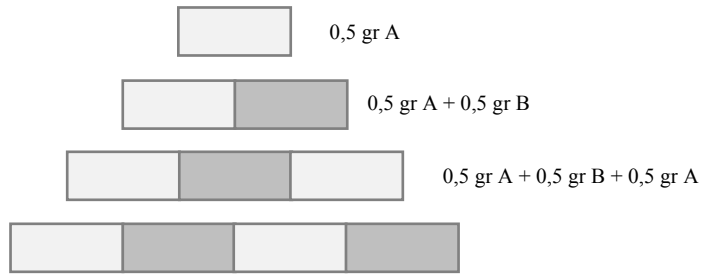


Figura 3. Método de mezclado de adición alternada

Clasificación de polvos (Tipificación)

La clasificación de polvos se puede hacer por distintos métodos siendo el análisis por tamizado uno de los métodos propuestos por las farmacopeas para el control granulométrico de los polvos (figura 4). Se basa en la utilización de tamices que actúan como barreras mecánicas al paso de partículas de determinados tamaños. La tamización también es un método adecuado para llevar a cabo la separación de partículas en función de su tamaño.



Figura 4. Tamices

Mariela Razu, Paola Natalini, Liliana Chanampa, Alejandra González,
Adriana Calcagno, Loreana Gallo

Los tamices convencionales están constituidos por hilos entrecruzados de bronce acero o nylon. Para la caracterización de un tamiz, es necesario definir (figura 5):

- Diámetro del hilo(1)
- Abertura de malla (2): es la distancia existente entre dos hilos contiguos del tamiz.
- Ancho de malla (3): es la distancia entre los centros de dos hilos contiguos.
- Mesh: números de aberturas por pulgada lineal (1 pulgada=2,54 cm)

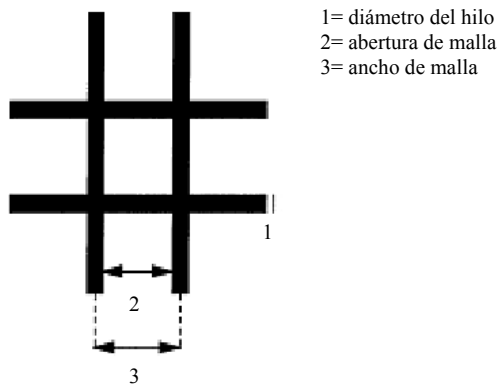


Figura 5. Malla del tamiz

Distintos organismos han propuesto colecciones de tamices con diferentes aberturas de mallas que constituyen las llamadas “escalas de tamices”. Las escalas más utilizadas son las establecidas por sociedades: americana (ASTM), alemana (DIN), británica (BS) o del ámbito internacional como la ISO. En la Tabla 1.1 se muestra la escala ASTM.

Tabla 1. Escalas de tamices

ASTM E 11	
μm	mesh
150	100
180	80
212	70
250	60
300	50
355	45
425	40
500	35
600	30
710	25
850	20
1000	18
1180	16
1400	14
1700	12
2000	10

Estabilidad y compatibilidad de los polvos

A pesar de que los sólidos son estables en comparación con las preparaciones líquidas, en ciertos casos pueden presentarse algunos inconvenientes:

- Incompatibilidades físicas

Eutexis: consiste en la formación de una masa pastosa a partir de la mezcla de ciertos sólidos pulverulentos. Este fenómeno se produce debido al descenso del punto de fusión de la mezcla (efecto crioscópico) por debajo de la temperatura ambiente. La formación de eutécticos es frecuente en compuestos que incluyen en su estructura química funciones fenol o carbonilo y que, ya de por sí, presentan puntos de fusión bajos, lo cual revela fuerzas intermoleculares débiles.

Eflorescencia: consiste en la pérdida del agua de hidratación de una sustancia. Este fenómeno se lleva a cabo principalmente en fármacos cuando la humedad relativa del aire desciende de valores específicos para cada caso

en particular. Es importante considerar que los polvos eflorescidos tienen mayor riqueza en fármaco que la forma hidratada, y por lo tanto su empleo conducirá a errores de concentración en las fórmulas si no se tiene en cuenta durante el pesaje. Ejemplos de sustancias eflorescentes: Atropina sulfato. $3\text{H}_2\text{O}$, cafeína. $3\text{H}_2\text{O}$, codeína sulfato. $3\text{H}_2\text{O}$.

Higroscopicidad: son muchas las sustancias capaces de captar agua del ambiente y de humedecerse al estar expuestas a una determinada tensión de vapor en el aire, fenómeno denominado higroscopicidad. Eventualmente si el contacto con el aire húmedo continúa, muchas de esas sustancias terminan disolviéndose totalmente en el agua absorbida. A tales compuestos se los denomina delicuescentes. La absorción de agua conduce a errores en la pesada y por otra parte es una fuente de incompatibilidad química (hidrólisis) conduciendo a la descomposición del fármaco. Ejemplos de sustancias higroscópicas: metilparabeno sódico, bacitracina, bentonita, cianocobalamina, nistatina, peptona y povidona.

- Incompatibilidades químicas

Estas son numerosas y su estudio corresponde a una amplia revisión bibliográfica. Entre los componentes de las mezclas de polvos puede haber interacciones iónicas, redox, de solvólisis y de ruptura molecular las cuales han sido ampliamente estudiadas en diferentes bibliografías para cada sólido en especial.

- Inconvenientes producidos por agentes externos

Los agentes externos como el oxígeno, la luz, la temperatura pueden afectar a los polvos tanto física como químicamente.

Reología de polvos

Los polvos para uso interno con frecuencia se formulan en sobres, cápsulas o comprimidos. En todos los casos es importante que los polvos tengan buenas

propiedades de flujo para lograr un llenado uniforme en el proceso de producción de la forma farmacéutica correspondiente. Las propiedades de flujo de cada uno de los componentes de la formulación se pueden consultar en bibliografía o bien pueden ser medidas por técnicas sencillas como el ángulo de reposo, índice de Carr y cociente de Hausner.

Ángulo de reposo

Cuando un polvo se deja caer libremente, las partículas de sólidos se agrupan formando un cono (figura 6). El ángulo formado entre la superficie del cono y el plano horizontal se denomina ángulo de reposo. Su valor numérico es indicativo de la capacidad de fluir del polvo. El ángulo de reposo se calcula como $\tan \alpha = h/r$, donde h representa la altura del cono y r el radio de la base del cono. La relación entre el valor del ángulo de reposo y tipo de fluidez del polvo se indica en la tabla 2.

Tabla 2. Relación ángulo de reposo-fluidez

Ángulo de reposo (°)	Tipo de Flujo
25 - 30	Excelente
31 - 35	Bueno
36 - 40	Regular
> 41	Malo



Figura 6. Medición ángulo de reposo

Índice de Carr y Cociente de Hausner

Para calcular el Índice de Carr (Ecuación 1) y el cociente de Hausner (Ecuación 2) es necesario conocer la densidad a granel (D_G) del polvo (relación masa/volumen de un sólido pulverulento) y la densidad empaquetada (D_E) del polvo (relación masa/volumen de un sólido pulverulento luego de la aplicación de un estímulo de empaquetamiento) (figura 7) En la tabla 2 se muestra la relación entre el tipo de fluidez del polvo con el Índice de Carr (IC) y el Cociente de Hauser (CH).

$$\text{Índice de Carr} = \frac{(D_E - D_G)}{D_E} \times 100 \quad (\text{Ec. 1})$$

$$\text{Cociente de Hausner} = \frac{D_E}{D_G} \quad (\text{Ec. 2})$$

Tabla 3. Cociente de Hausner y el Índice de Carr

Cociente de Hausner	Índice de Carr (%)	Tipo de flujo
1,00 - 1,11	<10	Excelente
1,12 - 1,18	11 - 15	Bueno
1,19 - 1,25	16 - 20	Favorable
1,26 - 1,34	21 - 25	Aceptable
1,35 - 1,45	26 - 31	Malo

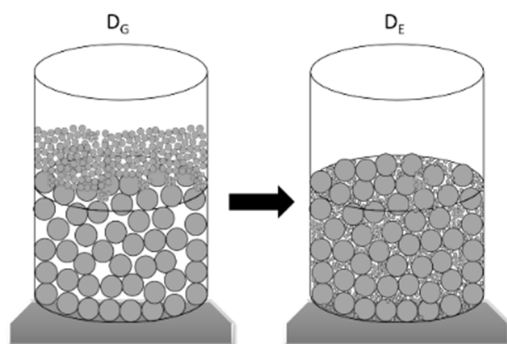


Figura 7. Determinación de densidades

Envasado de polvos

Los polvos fraccionados pueden dispensarse en sobres de papel o en bolsas de polietileno. Los polvos a granel se pueden envasar en recipientes de distintos tamaños, con cierre hermético, de color ámbar u opacos para fármacos que deben protegerse de la luz.

Controles de calidad de polvos

Dependiendo de sus orígenes a la materia prima que llega en forma de polvo se les practican los controles de calidad que especifique la farmacopea oficial. Entre los análisis más comunes se encuentran:

- Identificación y determinación cuantitativa de los componentes de la formulación.
- Comprobación de la ausencia de productos de degradación.
- Determinación del contenido de agua (porcentaje de humedad).
- Determinación del porcentaje de cenizas (si el material proviene de una fuente vegetal o animal).
- Caracteres organolépticos: apariencia visual, olor, y eventualmente sabor.
- Ángulo de reposo, índice de Carr y cociente de Hausner, y distribución de tamaño de partícula.

Actividades prácticas

Para realizar la actividad práctica se requiere el uso de guardapolvo y se recomienda el empleo de guantes y barbijo.

Actividad n.º 1: Higroscopicidad

Objetivo: observar el fenómeno de higroscopicidad en un polvo farmacéutico.

Materiales:

- a) Sobre de sales de magnesio.
- b) Papel de aluminio.
- c) Espátula.
- d) Balanza analítica.

Procedimiento:

- a) Realizar la asepsia sobre la zona de las mesadas a ocupar.
- b) Pesar papel aluminio sólo y anotar el peso.
- c) Tarar la balanza y pesar 0,3 g de polvo sobre el papel aluminio.
- d) Tomar nota del peso exacto y completar la Tabla 1.A (peso del polvo inicial).
- e) Exponer el polvo a temperatura y humedad ambiente.
- f) Luego de 1 hora pesar nuevamente y completar la Tabla 1.A (peso del polvo final).
- g) Evaluar los resultados y expresar una conclusión.

Tabla 1.A. Pesos de los polvos

Peso del polvo inicial (g)	Peso del polvo final (g)	Incremento de peso (%)