

PRÁCTICAS DE TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA II

Curso académico 2009-2010

Del 05 de Octubre al 13 de Noviembre de 2009

INDICE**PRÁCTICA 1.** Suspensiones

- Suspensión con agentes humectantes y floculantes
- Suspensión de Clorhidrato de Tetraciclina

PRÁCTICA 2. Emulsiones

- Emulsión O/W

PRÁCTICA 3. Geles

- Gel de metronidazol al 2%
- Gel de Carbopol 940[®]hidroalcohólico
- Gel de hidroxipropil goma guar

PRÁCTICA 4. Operaciones básicas

- Mezclado de sólidos: Determinación del índice de mezclado

PROCEDIMIENTO DE EVALUACIÓN:

La asistencia a prácticas y la realización de todo el trabajo experimental recogido en el protocolo de prácticas de la asignatura es obligatoria. El examen de prácticas consta de dos partes: la primera de ellas es un examen teórico/práctico que consta de 2 ejercicios donde el alumno debe realizar uno de ellos, a su elección, disponiendo de un tiempo máximo de 60 minutos para su realización. La puntuación será del 50% del total y será liberatorio; la segunda parte es una prueba objetiva que consta de n preguntas. Cada pregunta tendrá cuatro opciones, una sola de ellas correcta. En cada pregunta, la señalización de la opción correcta puntuará 10/n puntos; la señalización de una opción incorrecta restará 10/2n puntos y la señalización de ninguna o más de una opción no puntuarán. Las preguntas podrán ser de carácter teórico, práctico o teórico-práctico. Los alumnos disponen de un máximo de 30 minutos para la realización del mismo. La puntuación máxima que se puede obtener es el 50% de la puntuación total.

Para superar las prácticas es condición necesaria y obligatoria aprobar la primera parte del examen final.

Los alumnos que no superen las prácticas tendrán un examen de recuperación que tendrá lugar el mismo día que el alumno se presente al Examen Final de la asignatura en las convocatorias propias del curso académico 2009-2010 (febrero, junio y julio). El examen constará de un problema teórico/práctico y una prueba objetiva que consta de n preguntas. Cada pregunta tendrá cuatro opciones, una sola de ellas correcta. En cada pregunta (n), la señalización de la opción correcta puntuará 10/n puntos; la señalización de una opción incorrecta restará 10/2n puntos y la señalización de ninguna o más de una opción no puntuarán. Las preguntas podrán ser de carácter teórico, práctico o teórico-práctico. Los alumnos que superen dicha prueba tendrán una calificación única de 5 puntos.

Suspensiones

Introducción

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos constituidos por la dispersión de un sólido en un líquido. En general, las suspensiones farmacéuticas suelen poseer un tamaño de partícula mayor de 1µm. Los medicamentos se administran en suspensión por diversas razones, pero lo más frecuente es la baja solubilidad en agua; también pueden prepararse para enmascarar caracteres organolépticos desagradables o aumentar la estabilidad porque el medicamento no se encuentra en disolución, e incluso en algunas circunstancias aumentar la biodisponibilidad.

Habitualmente se requiere una formulación en forma de suspensión cuando el fármaco es insoluble o poco soluble en un disolvente adecuado. Algunas gotas oculares, principalmente las de acetato de hidrocortisona y neomicina, se formulan como suspensiones por la mala solubilidad de la hidrocortisona en medio acuoso.

Otras veces, aunque el fármaco sea soluble, su estabilidad en disolución es limitada, por lo que se recurre a diferentes estrategias. Por ejemplo, el clorhidrato de oxitetraciclina se utiliza en formas farmacéuticas sólidas ya que en medio acuoso se hidroliza con rapidez. Ante esta situación, se recurre a la elaboración de una suspensión de una sal insoluble del mismo, en concreto, suspendiendo la sal cálcica insoluble en un vehículo acuoso apropiado. El contacto prolongado entre las partículas sólidas del fármaco y el medio de dispersión puede reducirse considerablemente si se prepara la suspensión inmediatamente antes de su uso por el paciente. Por ejemplo, la amoxicilina como sal trihidrato se encuentra en el mercado como suspensión extemporánea, presentando un plazo de validez de 14 días a una temperatura de 25°C una vez preparada. Como alternativa, un fármaco que se degrada en presencia de agua puede suspenderse en un vehículo no acuoso. El aceite de coco fraccionado se usa como vehículo para algunas formulaciones de antibióticos para uso oral y en algunos países se dispersa clorhidrato de tetraciclina en una base similar para uso oftálmico.

El sabor de la mayoría de los fármacos es más apreciable si se encuentra en solución y no en su forma insoluble. El paracetamol se puede encontrar en el mercado como solución oral o como suspensión para uso pediátrico. Esta última es más agradable al paladar y, por tanto, particularmente adecuada para los niños. Por las mismas razones, las mezclas de cloranfenicol se pueden formular como suspensiones que contienen palmitato de cloranfenicol insoluble. Las suspensiones farmacéuticas también se pueden formular para su uso tópico, caso de la loción de calamina o en forma de pastas, preparaciones semisólidas utilizando como medio de dispersión una base de parafina. También puede suspenderse el fármaco en una base de emulsión, como la crema de cinc.

Las suspensiones también se pueden formular para su administración intramuscular y poder controlar la velocidad de absorción del fármaco. Al variar el tamaño de las partículas dispersadas de principio activo se puede controlar la biodisponibilidad. La velocidad de absorción del fármaco en el torrente sanguíneo dependerá simplemente de su velocidad de absorción. Si el fármaco se suspende en un aceite fijo, como cacahuete o sésamo, el producto se mantendrá después de la inyección en forma de un glóbulo de aceite, con lo que se presenta al fluido tisular con una pequeña superficie a partir de la cual se puede ir cediendo el fármaco. La liberación del fármaco suspendido en un vehículo acuoso será más rápida, ya que se producirá la difusión del fármaco a largo de las fibras musculares y será miscible con el líquido tisular. Con ello, se presentará una mayor superficie a partir de la cual se puede liberar el fármaco.

Las suspensiones presentan una serie de problemas relativos a su formulación entre las que cabe citar problemas de humectación, sedimentación, derivados de las interacciones existentes entre las partículas, de crecimiento de cristales y de adsorción de las partículas al envase. Un término que se suele utilizar en el campo de las suspensiones es el de “caking”, formación de un sedimento no redispersable en una suspensión. Las principales causas de caking son la formación de puentes cristalinos entre partículas y la de coagulados. Idealmente podría definirse una suspensión como estable cuando no se produce agregación entre sus partículas y éstas permanecen uniformemente distribuidas en el medio de dispersión. Sin embargo, las suspensiones reales no se comportan de esta forma. Desde un punto de vista farmacéutico, podemos considerar que una suspensión es estable cuando cumple las siguientes condiciones:

1. La suspensión debe permanecer homogénea durante un tiempo mínimo, aquel que transcurre entre la agitación del recipiente y la retirada de la dosis correspondiente.
2. El sedimento que se forma durante el almacenamiento debe poderse resuspender fácilmente mediante agitación.
3. La viscosidad debe estar bien equilibrada, de forma que la retirada de la dosis y su aplicación sea fácil, pero también dificulte la sedimentación.
4. El tamaño de partícula ha de ser pequeño y homogéneo; ello proporciona una textura más aceptable a la formulación.

Formulación de las suspensiones

En el momento de su formulación debe considerarse una serie de aspectos que inciden de forma importante, entre ellos tenemos:

1. Tamaño de partícula

A la hora de formular una suspensión hay que obtener un tamaño de partícula apropiado y que se mantenga durante el tiempo. Las partículas mayores de 5µm ocasionan una textura

desagradable y pueden provocar irritación si se inyectan o se instilan en los ojos. La facilidad de administración de una suspensión por vía parenteral puede depender del tamaño y la forma de sus partículas y es bastante posible bloquear una aguja hipodérmica con partículas que tengan un diámetro mayor de 25 μ m, en particular si tienen forma aciculada y no esférica. Asimismo, se puede elegir un intervalo concreto del tamaño de las partículas para controlar la velocidad de disolución del fármaco y, con ello, su biodisponibilidad.

El tamaño de partícula puede experimentar variaciones durante el almacenamiento de una suspensión por diversas razones, por ejemplo, una modificación en el hábito cristalino puede ocasionar diferencias importantes en lo que se refiere a su redispersabilidad, sedimentación, estabilidad física y la apariencia de la suspensión. Otros factores como cambios en el pH o las fluctuaciones de la temperatura durante el almacenamiento pueden modificar la solubilidad y con ello la granulometría de la fase dispersa debida a la dependencia de la solubilidad con el tamaño de partícula (Ecuación de Ostwald-Freundlich). El efecto de la temperatura depende de cuánto se haya modificado ésta y durante cuánto tiempo, así como del grado de dependencia de la solubilidad y de la recristalización del principio activo respecto de la temperatura. Por ejemplo, se observa crecimiento cristalino en el caso de principios activos poco solubles, como el paracetamol. Las formas polimórficas de un fármaco pueden mostrar solubilidades diferentes, siendo su estado metaestable el más soluble. La conversión de una forma metaestable en solución a un estado estable menos soluble y su precipitación posterior puede provocar cambios en el tamaño de partículas.

2. Humectabilidad del sólido

Para poder obtener una suspensión, es indispensable que el líquido humecte a las partículas del sólido, es decir, que el líquido desplace al aire en contacto con el sólido y se pueda situar a su alrededor. Si esto no ocurre no se puede redispersar una fase en la otra. Para garantizar una humectación adecuada, la tensión interfacial entre el sólido y el líquido se debe reducir de forma que el líquido desplace al aire adsorbido en las superficies sólidas. El problema de la humectación es una consecuencia de la tensión interfacial, en este caso la establecida en la interfaz sólido-líquido. Para reducir dicha tensión se recurre a la utilización de agentes humectantes como tensioactivos, coloides hidrofílicos y disolventes. Los tensioactivos con un valor de balance hidrofilia - lipofilia (HLB) comprendido entre 7 y 9 son los más adecuados ya que las cadenas hidrofóbicas del tensioactivo se adsorben en las superficies de las partículas hidrofóbicas, mientras que los grupos polares se proyectan hacia el medio acuoso y se hidratan. La humectación del sólido se produce como resultado de la caída de la tensión interfacial entre el sólido y el líquido y, en menor grado, entre el líquido y el aire. Las desventajas de la incorporación de los agentes tensioactivos pueden ser la excesiva formación de espuma y la formación de un sistema defloculado.

Los coloides hidrofílicos actúan disponiéndose alrededor del sólido hidrófobo formando capas multimoleculares que aportan a la partícula un carácter más hidrófilo. A este grupo pertenecen materiales como goma arábica, tragacanto, alginatos, goma de xantano, bentonita, sílice coloidal y derivados de la celulosa. Por otra parte, según el tipo de material y su concentración, se pueden utilizar como agentes suspensores (incrementan la viscosidad del sistema) y, como los tensioactivos, pueden producir un sistema defloculado, especialmente cuando se usan a concentraciones bajas.

Por último, también es posible recurrir a la adición de algunos disolventes miscibles con el agua y que reducen la tensión superficial líquido-aire, lo que favorece la humectación. Ejemplos de solventes utilizados con este fin son los alcoholes, glicerol y los glicoles.

3. Viscosidad

Una suspensión farmacéutica ideal es aquella que en reposo, durante su almacenamiento, posea una elevada viscosidad; así se evitan los procesos de sedimentación, caking y agregación. Pero también interesa que tras una agitación simple (por ejemplo, manual), la viscosidad se reduzca para permitir la reconstitución y homogenización necesaria para la retirada de la dosis correcta. Tras efectuar la retirada de la dosis, interesa que la elevada viscosidad inicial se recupere rápidamente para evitar procesos de inestabilización. En el caso de productos de uso tópico, se debe diseminar fácilmente pero no debe ser tan fluido como para deslizarse por la superficie de la piel. Si está destinado a la administración parenteral, el producto debe atravesar fácilmente una aguja hipodérmica al aplicar una presión sólo moderada en el émbolo de la jeringa. Por tanto, será importante que la viscosidad aparente inicial se vuelva a definir después de un corto periodo de tiempo para mantener la estabilidad física adecuada. Se aprecia, por tanto, que interesan suspensiones que presentan propiedades tixotrópicas y que requieren cierta fuerza de ruptura. Se deben evitar, por el contrario, sistemas pseudoplásticos que no posean punto de ruptura, dilatantes y reopéxicos (en los que la viscosidad aumenta con la fuerza de cizalla).

Para modificar la viscosidad de las suspensiones se utilizan agentes viscosizantes, dentro de los cuales es posible destacar varios grupos: polisacáridos, derivados hidrosolubles de la celulosa, silicatos hidratados, polímeros derivados del ácido poliacrílico (Carbopol®) y el dióxido de sílice coloidal.

Entre los viscosizantes más utilizados están los derivados de la celulosa, como la metilcelulosa con diferentes grados de mutilación, que proporcionan diferentes viscosidades y son estables a pH entre 3 y 11, o bien la celulosa microcristalina que, además de aumentar la viscosidad por gelificación, previene el efecto defloculante que podría producir por la adición de electrolitos. En la Tabla 1 se recogen las características más relevantes de agentes suspensores utilizados en la elaboración de suspensiones.

Agente suspensor	Estabilidad	Ventajas, aplicaciones
Gomas		
Xanthan	pH 3,5 – 11; incompatible con sales neutras concentradas	Agente suspensor excelente muy soluble en agua fría.
Derivados de la celulosa		
Carboximetil celulosa sódica (CMCNa)	pH 4 – 9; incompatible con tensioactivos catiónicos y sales neutras concentradas	Protector coloidal; retarda el crecimiento de los cristales
Metilcelulosa (metil éter de la celulosa)	pH 2 – 10; insoluble a concentración de etanol > 10%	Amplia gama de viscosidades
Avicel 592® (celulosa microcristalina co-procesada con CMCNa)	pH 3 – 10; incompatible con tensioactivos catiónicos y sales neutras concentradas	Previene la defloculación
Polímeros derivados del vinilo		
Carbomer (Carbopol 934®)	pH 5 – 11; incompatible con ácidos y cationes polivalentes; no se hidroliza	Agente suspensor excelente; puede suspender hasta un 10% de sólidos
Silicatos		
Silicato de aluminio y magnesio coloidal (Veegum®)	pH 3 – 10; la presencia de Ca ²⁺ aumenta la viscosidad de la dispersión	Las suspensiones se resuspenden con facilidad

Tabla 1.- Características de agentes suspensores de uso común en suspensiones farmacéuticas.

4. Sistemas floculados y defloculados.

Una vez incorporado un agente humectante adecuado, es necesario determinar a continuación si la suspensión está floculada o defloculada y decidir qué estado es preferible. El estado de la solución depende de las magnitudes relativas de las fuerzas de repulsión y atracción entre las partículas. Así, en un sistema defloculado las partículas dispersadas se mantienen como unidades separadas y, como la velocidad de sedimentación depende del tamaño de cada unidad, ésta será lenta. El sobrenadante de un sistema defloculado continuará turbio durante un tiempo apreciable después de la agitación debido a la velocidad de sedimentación lenta de las partículas más pequeñas del producto, incluso después de que hayan sedimentado las más grandes. Las fuerzas de repulsión que existen entre las partículas las permitirá deslizarse unas sobre otras al ir sedimentando. La velocidad de sedimentación lenta impide que el líquido quede atrapado dentro del sedimento, que será compacto y muy difícil de redispersar.

La agregación de partículas en un sistema floculado dará lugar a una velocidad de sedimentación más rápida, porque cada unidad está compuesta por muchas partículas individuales y, por tanto, tiene mayor tamaño. La velocidad de sedimentación también dependerá de la porosidad del agregado porque si es poroso, el medio de dispersión fluirá atravesando y rodeando cada agregado o flóculo a medida que sedimenta.

La naturaleza del sedimento de un sistema floculado es también muy diferente de la que tiene un sistema defloculado. La estructura de cada agregado se mantiene después de la sedimentación, con lo que se atrapa una gran cantidad de fase líquida. Por tanto, el volumen del

sedimento final será aún grande y se redispersará con facilidad tras una agitación moderada, mientras que el sobrenadante se vuelve transparente con rapidez porque los grandes flóculos que sedimentan rápidamente están compuestos por partículas de todos los tamaños.

En resumen, los sistemas defloculados tienen la ventaja de su velocidad de sedimentación lenta que permite tomar una dosis uniforme del envase, pero el sedimento es compacto y difícil de redispersar cuando se produce la sedimentación. Los sistemas floculados forman sedimentos fácilmente redispersables, pero la velocidad de sedimentación es rápida y hay peligro de que la dosis administrada no sea exacta; además, el producto tendrá un aspecto poco elegante.

Una suspensión “ideal” consistiría en un sistema defloculado que tuviera una viscosidad suficientemente alta para prevenir la sedimentación. Sin embargo, no se puede garantizar que se mantenga homogéneo durante todo el periodo de validez del producto. Habitualmente, se alcanza un compromiso en el que la suspensión se encuentra parcialmente floculada para permitir la redispersión adecuada si es necesario, y con una viscosidad apropiada de forma que la velocidad de sedimentación sea mínima.

En el proceso de formulación de una suspensión, después de la adición del agente humectante, se adiciona el agente floculante para lograr el grado correcto de floculación. Una floculación escasa confiere unas propiedades no deseadas que se asocian con los sistemas defloculados, mientras que un producto floculado en exceso tendrá un aspecto poco elegante. Por último, y para minimizar la velocidad de sedimentación, se añade el agente suspensor más adecuado.

Los componentes esenciales a la hora de formular una suspensión son, además del principio activo, el humectante, el agente suspensor (o viscosizante) y el agente floculante. Otros aditivos que suelen incorporarse a las suspensiones podemos citar reguladores del pH, colorantes, aromatizantes, colorantes, conservantes y edulcorantes. La selección de cualquiera de ellos debe basarse en su eficacia y compatibilidad con el sistema. La adición de tampones puede ser necesaria por razones de estabilidad, tonicidad o de compatibilidad fisiológica; sin embargo, ha de realizarse con precaución debido al efecto que los electrolitos pueden tener sobre la estabilidad del sistema. La adición de conservantes resulta imprescindible cuando una suspensión contiene componentes de origen natural.

Caracterización y controles de las suspensiones

La mayoría de los controles específicos de suspensiones son los destinados a evaluar su estabilidad. En general, los ensayos se realizan a tiempo cero y tras distintos periodos de almacenamiento, recurriendo a la aplicación de condiciones extremas. Por ejemplo, se somete a la suspensión a fluctuaciones de temperatura exageradas en comparación a las que experimentaría durante un almacenamiento normal. Así pueden usarse ciclos de

almacenamiento en los que la muestra se somete durante varias horas a 40°C seguidas de un proceso de congelación. Así se compara además la estabilidad relativa de series de suspensiones en la etapa de formulación.

La estabilidad física de una suspensión suele evaluarse en función de la velocidad de sedimentación, el volumen o la altura del sedimento y la facilidad de redispersión del producto. Un primer ensayo es la medida del volumen de sedimentación “R”, cociente entre V_s , o volumen del sedimento y V_t , o volumen total de la suspensión. El valor de R también se puede obtener mediante el cociente entre la altura del sedimento, h_∞ y la altura inicial de la suspensión, h_0 .

$$R = \frac{V_s}{V_t} = \frac{h_\infty}{h_0} \quad \text{Ec. 1}$$

Para ello se deja en reposo la suspensión en una probeta graduada en condiciones estándar y se determina R mediante la ecuación 1. Cuanto más elevado sea el valor de R, mejor será la redispersión de la suspensión, ya que ello indica la formación de flóculos voluminosos. La representación de R frente al tiempo permite evaluar la velocidad de sedimentación a través del valor de la pendiente. Si R no varía con el tiempo indica que no existe sedimentación. Cuanto menor sea la pendiente, más lento será el proceso de sedimentación. Éste habrá cesado cuando R alcance un valor constante. Estas representaciones resultan de interés para comparar suspensiones durante la etapa de formulación.

Para evaluar la facilidad de redispersión, se puede utilizar simple agitación. La forma más sencilla de hacer este ensayo es mediante agitación manual del envase. Sin embargo, para eliminar la variabilidad entre ensayos, es mejor recurrir a una agitación mecánica que simule la agitación manual pero en condiciones estándar.

PRÁCTICA 1: SUSPENSIONES

SUSPENSIONES CON AGENTES HUMECTANTES Y FLOCULANTES

Los principios de la humectación y floculación pueden observarse en la preparación de las suspensiones recogidas en la Tabla 2. La composición de cada una de las suspensiones esta expresada en porcentaje peso/volumen (% p/v). Por ejemplo, la suspensión A contiene un 2,0% (p/v) de sulfadiacina en agua destilada y así sucesivamente.

1. Formulación

Composición	A	B	C	D	E
Sulfadiacina	2,0	2,0	2,0	2,0	2,0
Laurilsulfato sódico	-	0,2	0,2	0,15	0,2
Cloruro de aluminio	-	-	0,1	0,1	-
Carboximetilcelulosa	-	-	-	0,02	-
Fosfato bipotásico	-	-	-	-	0,1
Agua c.s.p.	20 mL				

Tabla 2.- Composición (% p/v) de las diferentes suspensiones de sulfadiacina.
c.s.p = cantidad suficiente para.

2. Preparación.

Deben prepararse 20 mL de cada una de las suspensiones recogidas en la tabla 2 de acuerdo con la composición recogida en la misma, proponiendo un “modus operandi” para cada una de ellas.

3. Resultados

1. Indicar la solubilidad de la sulfadiacina.
2. Indicar la función de cada uno de los componentes de las diferentes preparaciones.
3. Indicar el “modus operandis” propuesto para preparar cada una de las formulaciones recogidas en la Tabla 2. Explicar brevemente el procedimiento propuesto en cada caso.
4. Describir los procesos observados en cada una de las diferentes preparaciones, prestando especial atención a los procesos floculados y defloculados.
5. Dejar en reposo 24 horas y determinar el volumen de sedimentación.

SUSPENSIÓN DE CLORHIDRATO DE TETRACICLINA

1. Formulación

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Clorhidrato de tetraciclina	2,5 g
Avicel RC-591 celulosa microcristalina	0,75 g
Carboximetilcelulosa sódica de viscosidad media.....	0,15 g
Fosfato sódico dibásico	1,40 g
Acido cítrico	1,00 g
Glicerina	5 mL
Solución de sorbitol al 70%	35 mL
p-hidroxibenzoato de metilo	0,20 g
Agua destilada c.s.p.	100 mL

c.s.p = cantidad suficiente para.

2. Preparación

1. A 50 mL de agua destilada añadir el conservante, previamente pulverizado, y mezclar hasta dispersión.
2. Añadir lentamente el Avicel RC-591 y mezclar hasta completa dispersión.
3. Añadir lentamente la carboximetilcelulosa sódica y mezclar hasta completa disolución.
4. Añadir 35 mL de la solución de sorbitol al 70%, la glicerina y mezclar.
5. Determinar el pH con papel indicador
6. Disolver el fosfato sódico dibásico y el ácido cítrico, previamente pulverizados, en 10 mL de agua destilada, añadirlo a la formulación y mezclar.
7. Suspender el clorhidrato de tetraciclina hasta homogeneidad, primero manualmente y posteriormente utilizando un agitador magnético.
8. Ajustar el volumen con agua destilada. Mezclar bien hasta completa homogenización. Determinar el pH.
9. Envasado en frascos

3. Caracterización y control de la suspensión

En este caso se llevará a cabo la medida del volumen de sedimentación "R" de acuerdo con la ecuación 1 según proceda.

Para ello se deja en reposo la suspensión en una probeta graduada en condiciones estándar y se determina R mediante la ecuación 1. A continuación evaluar la velocidad de sedimentación a través de la representación de R frente al tiempo, determinando el valor de R a los tiempos apropiados.

4. Resultados

1. Indicar el papel que desempeña cada uno de los componentes de la formulación. Razonar la respuesta.

2. Valores de pH determinados durante la preparación de la suspensión, explicando brevemente las razones de ello.
3. Determinar el volumen de sedimentación.
4. Representar la evolución de R con el tiempo. Evaluar la velocidad de sedimentación.
5. Proponer una formulación alternativa para el clorhidrato de tetraciclina. Explicar brevemente la misma.

EMULSIONES

Introducción

Las emulsiones son sistemas dispersos heterogéneos constituidos por dos fases líquidas inmiscibles, una de las cuales se encuentra dispersada en el seno de la otra. La fase dispersada recibe el nombre de fase interna, mientras que la fase dispersante recibe el nombre de fase continua o externa. Para ser estables, las emulsiones requieren la presencia de un tercer componente, el agente emulsificante. Sin embargo, en la práctica nos encontraremos raramente con emulsiones constituidas por tres componentes. Las emulsiones pueden ser de dos tipos: si las gotas de aceite se dispersan a través de la fase acuosa, la emulsión se denomina de aceite en agua (O/W en inglés), mientras que un sistema en el que el agua se dispersa a través del aceite es una emulsión de agua en aceite (W/O). Un ejemplo típico de O/W es la leche, y de W/O, la mantequilla. También es posible formar emulsiones múltiples, por ejemplo, se pueden encerrar varias gotas de agua en gotas de aceite de mayor tamaño que después se dispersan a su vez en agua. Con ello, se consigue una emulsión agua en aceite en agua (W/O/W); también es posible conseguir su forma opuesta (O/W/O).

Dada la amplia variedad de agentes emulsionantes existentes, se necesita una gran experiencia para elegir el mejor sistema emulgente para cada producto en particular. La elección final dependerá, en gran medida, de las propiedades y uso del producto final y de los demás excipientes necesarios.

La decisión de formular una emulsión O/W ó W/O depende de la vía de administración y aplicación que se pretenda. Las grasas o aceites para administración oral se formulan invariablemente como emulsiones de aceite en agua (O/W) con el fin de facilitar la ingestión. De esta forma resultan agradables de tomar y la inclusión de un aromatizante adecuado en la fase acuosa enmascarará cualquier sabor desagradable.

Las emulsiones para administración intravenosa deben ser también del tipo O/W, mientras que las destinadas a la vía intramuscular pueden ser de ambos tipos. En el caso de emulsiones destinadas a la aplicación sobre la piel también se utilizan ambos tipos. Las O/W se prefieren porque provocan una sensación menos grasa, generalmente mejor aceptada por el consumidor, aplicándose y retirándose mejor. En cambio, las W/O producen cierto efecto oclusivo, reduciendo la evaporación de agua, y son más eficaces, por tanto, para evitar la sequedad de la piel; como desventaja producen una sensación más grasa.

Elección de la fase oleosa

En muchos casos, la fase oleosa de una emulsión es el propio principio activo, en cuyo caso está determinando de antemano tanto el componente de la fase oleosa como su concentración. Son ejemplo de esto las emulsiones destinadas a la vía oral que contiene aceite de hígado de bacalao, de cacahuete, aceite de ricino, o las emulsiones intravenosas que incluyen

aceite de semilla de girasol u otros de elevado poder calórico (aceite de semilla de algodón, aceite de soja, etc), así como aquellas emulsiones de uso tópico que contienen aceite de trementina y el benzoato de bencilo.

Muchas emulsiones destinadas al uso externo contienen aceites que se usan como vehículo del principio activo. En estos casos se escogerá el aceite de acuerdo con la vía de administración y teniendo en cuenta las modificaciones que puede ocasionar en la viscosidad, consistencia, liberación del principio activo y otras propiedades de la emulsión. Uno de los aceites más utilizados para este tipo de preparados es la parafina líquida. Otro grupo importante son los aceites de origen vegetal, como los de sésamo, maíz, semilla de algodón, etc. Debido a su ausencia de toxicidad, pueden usarse tanto por vía oral como tópica.

Tipos de agentes emulsificantes

Como se ha visto, la inclusión de un agente emulsificante es necesaria para facilitar la emulsificación durante la obtención de emulsiones y para garantizar la estabilidad hasta su utilización. Es posible distinguir tres grandes grupos de agentes emulsificantes: tensioactivos, materiales de origen natural y sólidos finamente divididos. Todos ellos poseen como característica común el formar una película de adsorción alrededor de las gotas dispersas que previene la coagulación y coalescencia.

Aunque la elección de un agente emulsificante se basa en su eficacia como tal, también hay restricciones en cuanto a toxicidad y vía de administración. Los tensioactivos constituyen el grupo más numeroso, clasificándose en dos grandes grupos: tensioactivos no iónicos y los iónicos. Estos últimos se clasifican a su vez en aniónicos, catiónicos y anfóteros. En general se prefieren los compuestos no iónicos ya que son mucho menos irritantes y tóxicos que los iónicos. Por ejemplo, para que algunos emulsionantes iónicos sean eficaces, se requieren unas concentraciones a las que producen irritación del tracto gastrointestinal y actúan como laxantes. Los compuestos más tóxicos son los agentes catiónicos, cuya utilización está prácticamente limitada a preparaciones de uso externo.

Formulaciones según el método HLB

Para la obtención de una emulsión estable se necesitan, al margen de la fase acuosa y oleosa, un tercer componente: el agente emulsificante que actúa disminuyendo el valor de la tensión interfacial entre las dos fases inmiscibles. Este efecto se debe a la formación de una película interfacial que tiene afinidad por las dos fases (acuosa y oleosa), constituidas por las moléculas del agente emulsificante que orienta sus grupos polares hacia la fase acuosa y sus restos apolares hacia la fase oleosa. Es necesario, por tanto, que las moléculas de los agentes emulsificantes tengan equilibrados convenientemente los restos polares y apolares, ya que, en caso contrario, la molécula permanece en el interior de una de las fases. En la práctica nunca se

consigue un perfecto equilibrio, motivo por el cual la molécula tendrá más afinidad por una fase; no obstante, y siempre que la diferencia no sea muy acusada, es lógico pensar que la molécula no permanecerá totalmente en una de las fases, sino que tenderá a situarse en la interfaz de separación y formarse consecuentemente una película de adsorción.

Un método útil para calcular las cantidades relativas de los agentes emulsificantes necesarios para producir la emulsión físicamente más estable para una combinación de aceite y agua en particular es el conocido como balance hidrófilia-lipofilia (HLB), introducido por Griffin en 1947. Cada tensioactivo tiene asignado un número HLB que representa las proporciones relativas de los componentes lipófilos e hidrófilos de la molécula. Los números altos (hasta un máximo teórico de 20) indicarán, por tanto, un tensioactivo que muestra propiedades principalmente hidrofílicas o polares, mientras que los números bajos representan las características lipofílicas o no polares. En la Tabla 3 se incluyen los valores de HLB de algunos tensioactivos utilizados en farmacia.

Agente emulsificante	HLB
Trioleato de sorbitano (Span 85)	1,8
Triestearato de sorbitan (Span 65)	2,1
Sesquioleato de sorbitan (Arlacel 83)	3,7
Acido oleico	4,3
Monooleato de sorbitan (Span 80)	4,3
Monoestearato de sorbitan (Span 60)	4,7
Monopalmitato de sorbitan (Span 40)	6,7
Monolaurato de sorbitan (Span 20)	8,6
Triestearato de polioxietileno sorbitan (Tween 65)	10,5
Trioleato de polioxietileno sorbitan (Tween 85)	11,0
Monoestearato de polietilenglicol 400	11,6
Monoestearato de polioxietilensorbitan (Tween 60)	14,9
Monooleato de polioxietilensorbitan (Tween 80)	15,0
Monolaurato de polioxietilensorbitan (Tween 20)	16,7
Oleato potásico	20,0
Dodecil(lauril) sulfato sódcico	40,0

Tabla 3.- Valores de HLB para algunos tensioactivos de utilización farmacéutica.

Cada tipo de aceite requerirá un emulsificante con un número particular de HLB para garantizar la obtención de un producto estable. Por ejemplo, cuanto más polar sea la fase oleosa, más polar será el emulsificante en una emulsión O/W.

En la Tabla 4 se recogen los valores de HLB de diferentes emulsificantes para ambos tipos de emulsión.

Fase Oleosa	W/O	O/W
Acido estearico	3	17
Alcohol cetílico	6	13
Lanolina	8	15
Vaselina filante	4	10.5
Vaselina líquida	4	10
Aceite de oliva	2.5	-
Manteca de cerdo	3	-
Cera de abejas	5	14
Cera de Carnauba	6	-
Parafina sólida	4	8
Esperma de ballena	6.5	-
Aceite mineral	5	12
Aceite de semilla de algodón	5	10

Tabla 4.- Valores requeridos de HLB para diferentes aceites y ceras.

Cuando la fase oleosa de una emulsión contiene un solo componente, simplemente habrá que consultar dicha tabla para saber el HLB que debe poseer la mezcla emulsificante. Cuando la fase oleosa es multicomponente, lo más habitual, el HLB requerido por la emulsión depende del HLB de cada uno de ellos y de la proporción en que se encuentren. Según Griffin, los HLB óptimos son valores aditivos (al igual que los HLB de los tensioactivos). De acuerdo con esta aditividad, el HLB requerido por la emulsión es el sumatorio de los productos de los HLB requeridos por cada componente de la fase oleosa por su porcentaje en dicha fase. Por ejemplo, si tenemos dos componentes A y B cuyos HLB respectivos son X e Y, el HLB de la mezcla resultante será:

$$A \cdot X + B \cdot Y = (A + B) \cdot Z \quad \text{Ec. 2}$$

siendo A y B las proporciones de cada componente en la mezcla expresada en tanto por uno (o en tanto por ciento) y Z es el HLB de la mezcla.

Una vez calculado el HLB requerido por la emulsión, se determina la composición de la mezcla emulsificante que permita satisfacer tal requerimiento. Por ejemplo, en el caso de una mezcla de dos tensioactivos, A y B, puede calcularse el porcentaje de ambos en la mezcla emulsificante mediante las siguientes ecuaciones:

$$\% A = \frac{(\text{HLB}_{\text{mezcla}} - \text{HLB}_B) \cdot 100}{\text{HLB}_A - \text{HLB}_B} \quad \text{Ec. 3}$$

$$\% B = 100 - \% A \quad \text{Ec. 4}$$

Observaciones:

- En la Ec. 3, “A” corresponde al tensioactivo de mayor HLB.
- Hay que tener en cuenta que la mejor combinación de tensioactivos es aquella que incorpora un 50% del agente hidrófilo y un 50% del agente lipófilo.

Problema: Se desean preparar 100 g de la siguiente emulsión O/W. Proponer la mezcla más adecuada de dos tensioactivos de la tabla para preparar dicha emulsión.

Composición	% (p/p)
Clorhidrato de tripelenamina	2,0
Alcohol cetílico	20
Vaselina líquida	10
Emulgentes	0,6
Metilcelulosa	1,0
Agua purificada	66,4

Tensioactivos	HLB
Span 80	4,3
Span 60	4,7
Tween 80	15,0
Tween 20	16,7

La fase oleosa de esta emulsión está formada por un 66,7% de alcohol cetílico y un 33,3% de vaselina líquida, por tanto, sustituyendo en la ecuación (2) obtenemos el HLB de esta fase:

$$0,667 \cdot 13 + 0,333 \cdot 10 = 1 \cdot Z ; Z = 12,0.$$

De las posibles combinaciones de tensioactivos dados en la tabla, y empleando las ecuaciones (3) y (4), obtenemos que la mejor combinación es la formada por Tween 20 y Span 60:

$$\% A = \frac{(12,0 - 4,7) \cdot 100}{16,7 - 4,7} = 60,8 \% \text{ de Tween 20}$$

$$\% B = 100 - 60,8 = 39,2 \% \text{ de Span 60}$$

Por lo que de 0,6 g de emulgentes, 0,36 g corresponden al Tween 20 y 0,24 g al Span 60.

Determinación del tipo o signo de una emulsión

Para determinar el signo de una emulsión lo más sencillo es comprobar si un volumen pequeño de la misma se mezcla fácilmente con el agua; si así ocurre, es que la fase externa es acuosa. De la misma manera, una emulsión W/O se mezcla fácilmente con aceite y no con agua. Sin embargo, las emulsiones muy concentradas y muy viscosas pueden no mezclarse con el agua aun siendo de fase externa acuosa, por lo que puede ser difícil adjudicarles el signo.

Otra técnica que se puede utilizar es la incorporación de un colorante, ya sea hidrosoluble o liposoluble, y mediante el microscopio observar cuál de las dos fases, continua o dispersa, incorpora el colorante.

Por último, la medida de la conductividad eléctrica de las emulsiones también se utiliza para determinar su signo. Los sistemas de fases continuas acuosas conducirán fácilmente la electricidad, mientras que los sistemas de fases continuas oleosas no lo harán.

PRÁCTICA 2: EMULSIONES

EMULSIÓN O/W

1. Fórmulación

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Alcohol cetílico	20 g
Lanolina anhidra	15 g
Vaselina líquida	10 g
Emulsificantes	5 g
Agua destilada	50 g

2. Preparación

1. Determinar la proporción relativa en que se encuentran cada uno de los componentes de la fase oleosa.
2. Determinar el HLB de la fase oleosa para obtener una emulsión O/W.
3. Calcular la proporción de los agentes emulsificantes Span 20 y Tween 20 que al mezclarlos dan un HLB igual al de la fase oleosa.
4. Pesar todos los componentes de la fase oleosa y fundirlos a baño maría a una temperatura de 65°C. Una vez fundidos, incorporar el emulgente lipófilo y homogeneizar, pero NO RETIRAR DEL BAÑO. Al mismo tiempo, calentar el agua hasta 65°C y añadir el emulgente hidrófilo, agitando hasta su total disolución, pero NO RETIRAR DEL BAÑO.
5. Mezclar ambas fases, EN CALIENTE, añadiendo la fase acuosa sobre la oleosa, poco a poco, agitando enérgica y continuamente durante unos minutos. Posteriormente, retirar del baño y agitar continuamente hasta enfriamiento.
6. Envasado en tarros. También puede procederse a su envasado en tubos de pomada, pero debe ser en caliente mientras la emulsión está líquida. Para más información, consultar con el profesorado responsable de prácticas.

3. Determinación del signo de la emulsión

Este test se utiliza para averiguar si la emulsión formulada es de fase externa oleosa (W/O) o de fase externa acuosa (O/W). Existen varios métodos: método de la gota, método de los colorantes, método de la conductibilidad. En este caso se utiliza el método de la gota. Para ello una pequeña porción de la emulsión (0,5-1g) se sitúa mediante una varilla en un vaso de precipitados que contiene unos 30 mL de agua destilada. Si después de una ligera agitación la porción añadida difunde en el agua, la emulsión es de fase externa acuosa (O/W). Si la porción no difunde, quedando en la superficie del agua, la emulsión es de fase externa oleosa (W/O).

4. Resultados

1. HLB de la fase oleosa.

2. Agentes emulsificantes seleccionados. Razonar la respuesta.
3. Proporciones en que se utilizan.
4. Signo de la emulsión. Si se utilizara el método del colorante para determinar el signo de la emulsión, cuál sería el colorante más adecuado para cada tipo de emulsión. Razonar la respuesta.
5. Qué tipo de principio activo se puede incorporar en esta emulsión O/W. Proponer un ejemplo. Y si la emulsión fuera W/O Razonar la respuesta.

PRÁCTICA 3: GELES

GEL DE CARBOPOL 940® HIDROALCOHÓLICO

Los polímeros carboxílicos (carboxipolimetilenos) se conocen en Tecnología Farmacéutica con el nombre de Carbomer (carbopol®); tiene gran aplicación ya que por neutralización forman geles de gran viscosidad que se aplican en la obtención de suspensiones de sustancias medicamentosas. También se utilizan como agentes aglutinantes en comprimidos y pomadas, etc. Durante su neutralización, que generalmente se efectúa en soluciones acuosas suficientemente concentradas, este polímero pasa de sol a gel. La gelificación está condicionada por dos parámetros: la concentración y el pH. La temperatura no influye, de forma que la viscosidad de estas suspensiones es constante frente a las variaciones de temperatura.

Este gel es útil para aquellos principios activos solubles en alcohol. Puede formularse con cualquier graduación alcohólica, incluso con alcohol de 96 grados. Hay que tener en cuenta que el alcohol a partir de 50%, puede considerarse como conservante de la misma fórmula.

Gel de metronidazol

1. Formulación

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Metronidazol	2 % (p/p)
Gel neutro c.s.p.	60 g.

2. Preparación:

1. Pulverizar finamente el metronidazol y hacer una pasta con un poco de propilenglicol, luego añadir poco a poco el gel neutro. Homogeneizar.
2. Envasado en tubos de pomada.

Gel neutro o hidroalcohólico

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Carbopol 940®	1 % (p/p)
Alcohol 60 %	15 % (p/p)
Nipagín sódico	0,2 % (p/p)
Trietanolamina	1-1,5 % (p/p)
Agua c.s.p.	100 g

2. Preparación

1. Disolver el Nipagín sódico en el agua de la fórmula.
2. Espolvorear uniformemente el Carbopol 940, previamente pulverizado, sobre la disolución anterior. Se puede hacer en el mortero (o en un vaso de precipitado de 250 mL), agitando con precaución, para evitar la incorporación de aire, hasta dispersión homogénea del Carbopol .
3. Determinar el pH de la dispersión de Carbopol manteniendo la agitación.

4. Dejar reposar 24 horas.
5. Neutralizar el gel adicionando entre un 1% y un 1,5% de trietanolamina, hasta obtener un pH final de 7. Comprobar que el pH es 7, si no fuera así se puede continuar adicionando trietanolamina.
6. Preparar el alcohol de 60% a partir de alcohol de 96% (ver apéndice)
7. Una vez neutralizado el gel se añade el alcohol, y se homogeniza mediante agitación suave.
8. Envasar en tarros.

3. Resultados

1. Volumen de alcohol de 60 grados a preparar.
2. pH de la dispersión de Carbopol antes de neutralizar.
3. Volumen de agua a mezclar con el alcohol de 96° para obtener el volumen deseado de alcohol de 60°.
4. Proponer un método para la preparación de 50 mL de alcohol de 70° a partir de alcohol de 96°.
5. Qué tipo de principio activo se puede utilizar y cuándo se puede incorporar el mismo. Proponer un ejemplo. Razonar la respuesta.

Apéndice

Para preparar un alcohol de diferente graduación se utiliza la siguiente expresión:

$$(c_1(d_2 / C_2) - d_1) \cdot V_1 = V_2 \quad \text{Ec. 5}$$

C_1 = grado alcohólico del alcohol de partida.

C_2 = grado alcohólico que deseamos obtener.

d_1 = densidad a 25°C del alcohol de partida.

d_2 = densidad a 25°C del alcohol que deseamos obtener.

V_1 = Volumen de alcohol de partida.

V_2 = Volumen de agua que debe añadirse a V_1 para obtener alcohol del grado alcohólico deseado.

Para obtener los valores de las densidades del alcohol de partida y del alcohol que se desea obtener, utilizar la Tabla 5 donde se recogen la densidad del alcohol a una temperatura de 25°C.

Porcentaje de alcohol			Porcentaje de alcohol		
Por Volumen	Por peso	Densidad	Por Volumen	Por peso	Densidad
0	0,00	1,0000	51	43,43	0,9269
1	0,80	0,9985	52	44,37	0,9248
2	1,59	0,9970	53	45,33	0,9228
3	2,39	0,9956	54	46,28	0,9207
4	3,19	0,9941	55	47,25	0,9185
5	4,00	0,9927	56	48,21	0,9164
6	4,80	0,9914	57	49,19	0,9142
7	5,61	0,9901	58	50,17	0,9120
8	6,42	0,9888	59	51,15	0,9098
9	7,23	0,9875	60	52,15	0,9076
10	8,05	0,9862	61	53,15	0,9053
11	8,86	0,9850	62	54,15	0,9030
12	9,68	0,9838	63	55,17	0,9006
13	10,50	0,9826	64	56,18	0,8983
14	11,32	0,9814	65	57,21	0,8959
15	12,14	0,9802	66	58,24	0,8936
16	12,96	0,9790	67	59,28	0,8911
17	13,79	0,9778	68	60,33	0,8887
18	14,61	0,9767	69	61,38	0,8862
19	15,44	0,9756	70	62,44	0,8837
20	16,27	0,9744	71	63,51	0,8812
21	17,10	0,9733	72	64,59	0,8787
22	17,93	0,9721	73	65,67	0,8761
23	18,77	0,9710	74	66,77	0,8735
24	19,60	0,9698	75	67,87	0,8709
25	20,44	0,9685	76	68,98	0,8682
26	21,29	0,9673	77	70,1	0,8655
27	22,13	0,9661	78	71,23	0,8628
28	22,97	0,9648	79	72,38	0,8600
29	23,82	0,9635	80	73,53	0,8572
30	24,67	0,9622	81	74,69	0,8544
31	25,52	0,9609	82	75,86	0,8516

32	26,38	0,9595	83	77,04	0,8487
33	27,24	0,9581	84	78,23	0,8458
34	28,10	0,9567	85	79,44	0,8428
35	28,97	0,9552	86	80,66	0,8397
36	29,84	0,9537	87	81,9	0,8367
37	30,72	0,9521	88	83,14	0,8335
38	31,60	0,9506	89	84,41	0,8303
39	32,48	0,9489	90	85,69	0,8271
40	33,36	0,9473	91	86,99	0,8237
41	34,25	0,9456	92	88,31	0,8202
42	35,15	0,9439	93	89,65	0,8167
43	36,05	0,9421	94	91,03	0,8130
44	36,96	0,9403	95	92,42	0,8092
45	37,87	0,9385	96	93,85	0,8053
46	38,78	0,9366	97	95,32	0,8011
47	39,7	0,9348	98	96,82	0,7968
48	40,62	0,9328	99	98,38	0,7921
49	41,55	0,9309	100	100,00	0,7871
50	42,49	0,9289			

Tabla 5.- Densidades del alcohol a 25°C según la USP XXIII rev. (1995)

GEL DE HIDROXIPROPIL GOMA GUAR

El hidroxipropil goma guar (Jaguar HP8®) es un agente gelificante que forma geles prácticamente instantáneos previa acidificación del líquido gelificante, que generalmente suele estar compuesto por agua o soluciones hidroalcohólicas. Los geles obtenidos son transparentes, evanescentes, hipoalergénicos y tienen buena tolerancia en pieles grasas. La consistencia obtenida es función de la concentración del Jaguar HP8®. Al 2% los geles obtenidos son de consistencia media, al 3% son de alta consistencia y al 1%, fluidos. Son incompatibles con sustancias alcalinas ya que solo gelifican a pH ácidos (4-6) y pueden licuarse con altas concentraciones de polioxietilenos (utilizados como solubilizantes). Compatible con electrolitos que generan un pH ácido en solución. En algunas prescripciones que contienen principios activos ácidos, se facilita la gelificación, siempre y cuando, se lleguen a valores de pH comprendidos entre 4 y 6, como por ejemplo, los geles que contienen ácido glicólico o ácido láctico.

1. Formulación

<u>Componentes</u>	<u>Cantidad</u>
Jaguar HP8®.....	2,0 %
Nipagin sódico.....	0,2 %
Acido salicílico.....	1,5 %
Agua c.s.p.....	50 g

2. Preparación

1. Disolver el conservante en el agua de la fórmula.
2. Dispersar el jaguar HP8® sobre la mezcla anterior y homogeneizar.
3. Añadir el ácido salicílico.
4. Envasado en tubo de pomada.

3. Resultados

1. Papel que desempeña el Nipagin sódico. Citar sus principales propiedades.
2. En qué momento de la preparación se produce la gelificación y porqué.
3. En el caso de incorporar principios activos hidrosolubles, en qué etapa de la preparación se incorporaría. Razonar la respuesta.
4. Ventajas y limitaciones que presenta este agente gelificante con respecto al Carpopol ®
5. Citar un ejemplo de polioxietileno que pueda afectar a las propiedades del gel de goma guar.

MEZCLADO DE SÓLIDOS

Introducción

Son muy pocos los productos farmacéuticos formados por un solo componente. En la mayoría de los casos es necesario la participación de varios componentes o excipientes, sirva de ejemplo la elaboración de un comprimido donde se requiere, además del principio activo, la presencia de diluyentes, lubricantes, adherentes y disgregantes, entre otros excipientes. Siempre que un producto contenga más de un componente será necesario que pase por una fase de mezclado o combinación durante su proceso de fabricación. La función de estas mezclas puede consistir en asegurar una distribución del principio activo y un aspecto homogéneo o hacer que la forma farmacéutica libere el fármaco en el lugar adecuado y a la velocidad deseada. Por tanto, el proceso de mezclado interviene en algún momento de la producción de la práctica totalidad de los preparados farmacéuticos, como puede observarse en la Tabla 6.

Forma Farmacéutica	Operación
Comprimidos, cápsulas, sobres e inhaladores de polvo seco	Mezclas de partículas sólidas (mezcla de polvos)
Jarabes	Mezcla de líquidos miscibles
Emulsiones	Mezclas de líquidos no miscibles
Pastas y suspensiones	Dispersiones de partículas sólidas

Tabla 6.- Producción de formas farmacéuticas donde interviene el proceso de mezclado

El mezclado puede definirse como una operación encaminada a tratar dos o más componentes que inicialmente se encuentran separados o parcialmente mezclados de forma tal que cada unidad (partícula, molécula, etc.) de uno de los componentes establezca el contacto más próximo posible con una unidad de cada uno de los demás componentes. Si ello se consigue, se producirá una situación teórica “ideal”, es decir, la mezcla perfecta. Sin embargo, esta situación no suele alcanzarse en la práctica, además de que a menudo no es necesaria y que a veces es incluso indeseable (por ejemplo, mezclas de lubricantes con gránulos en un comprimido).

La medida en que se intente alcanzar la situación “ideal” dependerá del producto que se desea fabricar y del objetivo de la operación de mezclado. Por ejemplo, si se pretende mezclar una pequeña cantidad de principio activo en un polvo, el grado de mezclado debe ser elevado para garantizar la obtención de dosis homogéneas. De igual manera, cuando se dispersan dos líquidos inmiscibles o se dispersa un sólido en un líquido es necesario que el producto esté bien mezclado para asegura su estabilidad.

Mecanismos de mezclado

Existen tres mecanismos principales por los que se produce la mezcla de sólidos pulverulentos: difusión, convección y cizalladura.

- Mezcla difusiva: movimiento relativo de las partículas individuales a través de zonas ocupadas por distintos componentes. Este mecanismo es esencial para obtener productos de elevada homogeneidad a escala microscópica (partículas individuales)

- Mezcla convectiva: movimiento relativo de aglomerados de partículas a través de zonas ocupadas por distintos componentes. Debido a la cohesividad de los sólidos pulverulentos, las partículas tienden a aglomerarse, siendo los glomérulos los que actúan como unidades individuales en el proceso de mezclado. La mezcla convectiva tiende a ocurrir cuando los sólidos a mezclar son cohesivos, si bien depende del mezclador utilizado.

- Mezcla por cizalladura: movimiento relativo de los productos por capas, es decir, una capa de material se mueve o fluye sobre otra capa. Esto puede deberse a la eliminación de una masa porque la mezcla por convección crea un plano de cizalladura/deslizamiento inestable, que condiciona que el lecho de polvo colapse. También puede ocurrir en mezcladores de elevado deslizamiento o de caída, en los que la acción del mezclador crea gradientes de velocidad en el interior del lecho de polvo, y por tanto, deslizamiento de una capa sobre otra. Algunos autores consideran este mecanismo como un caso particular de la mezcla convectiva que transcurre en solo dos dimensiones.

Tratamiento matemático de los procesos de mezclado

Es necesario tener en cuenta que siempre existe una cierta variación en la composición de las muestras extraídas de una mezcla aleatoria. Durante la formulación y elaboración de un preparado, el objetivo consiste en minimizar esta variación hasta un grado aceptable mediante la selección de un tamaño de la muestra, tamaño de las partículas y un procedimiento de mezclado (elección del mezclador, velocidad de rotación, etc) adecuados.

Considérese la situación en la que se toman muestras de una mezcla aleatoria formada por dos componentes A y B en la que las partículas son del mismo tamaño, forma y densidad, siendo las proporciones en la mezcla p y q ($q=1-p$) respectivamente. La probabilidad de extraer partículas de uno y otro producto depende exclusivamente de la mezcla siendo aplicable la distribución binomial dado que se cumplen las condiciones para su aplicación:

1. Dos sucesos mutuamente excluyentes (las partículas son de A o de B) que forman un sistema completo.
2. Se cumple la condición de que $p + q = 1$.
3. El universo es infinito (el número total de partículas es tan grande que la composición de la mezcla no se ve alterada por la extracción de muestras).

La probabilidad (r) de que en una muestra de tamaño n partículas lo sean del tipo A ($0 \leq r \leq n$) viene dado por:

$$pr(r/p, n) = \binom{n}{r} p^r q^{n-r} \quad \text{Ec. 6}$$

siendo:

$$\binom{n}{r} = \frac{n!}{r!(n-r)!} \quad \text{Ec. 7}$$

El valor medio y la varianza de la distribución binomial son:

$$\mu = n p \quad \text{Ec. 8}$$

$$\sigma^2 = n p (1-p) \quad \text{Ec. 9}$$

En el estudio de mezclado de sólidos pulverulentos es preferible utilizar la media y la varianza referida a proporciones. Si dividimos μ por n y σ^2 por n^2 obtenemos:

$$\mu = p \quad \text{Ec. 10}$$

$$\sigma^2 = \frac{p(1-p)}{n} \quad \text{Ec. 11}$$

siendo n el número de partículas que constituyen la muestra.

La ecuación 11 nos da la varianza mínima que es factible encontrar si el producto se encuentra perfectamente mezclado y se denomina habitualmente varianza de la mezcla perfecta (σ^2_R) (Lacey, 1943). El mismo autor propone que se considere la varianza de un producto totalmente segregado (σ^2_0) al valor que toma la varianza cuando n es igual a la unidad ($n=1$):

$$\sigma^2_0 = p(1-p) \quad \text{Ec. 12}$$

Por el contrario, la varianza experimental “s” se calcula a partir de las observaciones realizadas para la proporción del componente de interés utilizando la fórmula habitual. Si se analizan m muestras tenemos:

$$s^2 = \frac{1}{m-1} \sum_{i=1}^m (x_i - \bar{x})^2 \quad \text{Ec. 13}$$

donde x_1, x_2, \dots, x_m , son las proporciones de principio activo determinadas en las muestras y \bar{x} el valor medio.

Valoración del grado de mezcla

Los fabricantes necesitan algún medio para controlar el proceso de mezclado por varias razones, entre las que se encuentran las siguientes:

- Indicar el grado o magnitud del mezclado.
- Controlar el proceso de mezclado.
- Indicar el momento en que el mezclado se considera suficiente.
- Valorar la eficacia de un mezclador.
- Determinar el tiempo de mezclado necesario para un proceso correcto.

En muchos métodos de valoración se introduce la generación de un índice de mezclado, con el que se compara la desviación estándar del contenido de las muestras tomadas de la mezcla que se estudia (s) con el de las muestras del conjunto de la mezcla aleatoria (σ_R). La razón de la comparación con una mezcla aleatoria es que, en teoría, es probable que sea la mejor de las muestras que pueden lograrse en la práctica. La forma más sencilla de calcular un índice de mezcla (M) es:

$$M = \frac{\sigma_R}{s} \quad \text{Ec. 14}$$

Al comienzo del proceso de mezclado, el valor de “s” será elevado y el de “M” bajo. A medida que el mezclado progresa, “s” tiende a disminuir cuando la mezcla se aproxima a la aleatoria, $s = \sigma_R$. Si se llega a la mezcla aleatoria, $s = \sigma_R$ y $M = 1$. Es típico observar una disminución exponencial de “s” a medida que aumentan el tiempo de mezclado o el número de rotaciones del mezclador, aunque la forma de la curva depende de las propiedades del sólido pulverulento y del diseño y utilización del mezclador. Se han propuesto diversos índices de mezclado, algunos de los cuales se recogen en la Tabla 7, pero todos tienden a basarse en principios similares a los descritos.

Para valorar de esta forma un proceso de mezclado existen dos requisitos básicos. El primero es que el número de muestras representativas de la mezcla como un todo que se obtiene y analiza sea suficiente. El número de muestras recomendado es de 20 a 30, aunque algunos autores apuntan 100, pero por norma general se toman un mínimo de 10 muestras siendo el peso de la muestra igual al de la unidad de dosificación y que la selección de los puntos de muestreo se realice de forma aleatoria. El segundo requisito es que debe disponerse de una técnica analítica adecuada, de forma que el valor de “s” represente verdaderamente la variación del contenido de las muestras y no una variación derivada del método analítico.

Sin embargo, ninguno de los índices de mezclado nos indica cuando hemos alcanzado un grado de homogeneidad de la mezcla satisfactorio, tan solo nos informa de la proximidad a la mezcla perfecta. Podemos definir la máxima desviación típica aceptable (σ_A) a partir del criterio de 6σ aplicado al intervalo de tolerancia (T):

$$\sigma_A = \frac{T_{\max} - T_{\min}}{2 \times 6} \quad \text{Ec. 15}$$

Indice	Ecuación	Valores extremos para mezclas segregadas y mezclas perfectas
M ₂	$1 - \frac{s^2}{\sigma_0^2}$	$0 \leq M_2 \leq \frac{n-1}{n} \approx 1$
M ₃	$\frac{\sigma_0^2 - s^2}{\sigma_0^2 - \sigma_R^2}$	$0 \leq M_3 \leq 1$; Si $\sigma_0^2 \gg \sigma_R^2$, $M_3 \approx M_2$ (Kramers)
M ₄	$\frac{\sigma_R}{s}$	$\frac{1}{\sqrt{n}} \leq M_4 \leq 1$
M ₆	$\frac{s}{\sigma_0}$	$\frac{1}{\sqrt{n}} \leq M_6 \leq 1$
M ₇	$\sqrt{\frac{\log \sigma_0^2 - \log s^2}{\log \sigma_0^2 - \log \sigma_R^2}}$	$0 \leq M_7 \leq 1$ (Ashton y Valentin, 1996)

Tabla 7.- Índices de mezclado (Fan y Wang 1975)

PRÁCTICA 4: OPERACIONES BÁSICAS

MEZCLADO DE SÓLIDOS

1. Determinación del índice de mezclado

La importancia del mezclado de sólidos pulverulentos en Tecnología Farmacéutica se debe principalmente a dos aspectos: la frecuencia del proceso y su influencia en las propiedades biofarmacéuticas del producto. Se ha de considerar que la mayor parte de las formas sólidas están constituidas por dos o más componentes (principio activo + excipiente(s)) por lo que para lograr una dosificación correcta es imprescindible que el principio activo este uniformemente distribuido en todo el producto y esto solo es posible si la operación de mezclado se lleva a cabo de forma correcta.

Para estudiar los fundamentos del proceso de mezclado se plantea una situación práctica que requiere la mezcla de dos componentes (paracetamol y lactosa) en polvo del mismo tamaño, forma y densidad. Como es lógico, esta situación no se produce en la práctica, pero resulta útil para simplificar la exposición del proceso de mezclado así como para evaluar la influencia de factores como tamaño de la muestra, número de partículas o procedimiento de mezclado, ilustrado con la ayuda del análisis estadístico.

Se parte de una mezcla inicial de lactosa y paracetamol en una proporción 90:10 y se procede a su mezcla utilizando un mezclador en V. Se toman 10 alícuotas de 500 mg (aproximadamente) de la mezcla a los tiempos de 1, 5 y 10 minutos, y a continuación se procede a la valoración del paracetamol por espectrofotometría ultravioleta a una longitud de onda de 245 nm. Para ello, la alícuota se disuelve en 10 mL de etanol, y se enrasa con agua destilada en un matraz apropiado; si fuera necesario, se diluye con agua destilada. El coeficiente de extinción $E_{1\text{ cm}}^{1\%}$ (p/v) del paracetamol es 668.

2. Resultados

1. Calcular la desviación estándar de la mezcla segregada (σ_0), perfecta (σ_R) y la experimental (s) a cada uno de los tiempos de muestreo.
2. Calcular los índices de mezclado a los diferentes tiempos utilizando las expresiones descritas en la Tabla 7.
3. Verificar si el grado de mezcla alcanzable teóricamente es suficiente para satisfacer un intervalo de tolerancia del $\pm 5\%$. Interpretación de los resultados obtenidos.
4. Influencia del tamaño de la muestra, número de partículas y del procedimiento de mezclado (tiempo de mezclado, velocidad de rotación, etc.) sobre el proceso de mezclado.

Datos: Densidad = 1,3 g/cc.; Tamaño de partícula = 50 μm .