

93
2y

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



**"ELABORACIÓN DE UN PROYECTO
DE PRÁCTICA DE
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA III:
MICROENCAPSULACIÓN"**



TESIS QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

OLGA PONCE PEÑA

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**
México, D.F.



FACULTAD DE QUÍMICA

1996

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

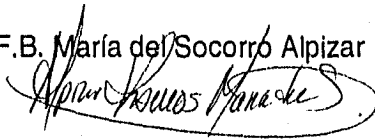
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

JURADO ASIGNADO

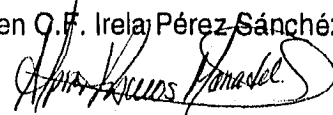
PRESIDENTE Prof. Norma Trinidad González Monzon.
VOCAL Prof. José Benjamin Robles García.
SECRETARIO Prof. María del Socorro Alpizar Ramos.
1ER. SUPLENTE Prof. Magdalena Erydiana Alejos García.
2DO. SUPLENTE Prof. Juan Manuel Peguero Zambrano.

SITIO DÓNDE SE
DESARROLLÓ EL TEMA Departamento de Farmacia
Laboratorio de Tecnología Farmacéutica
Planta Baja, Edificio "A"
Facultad de Química, UNAM
Ciudad Universitaria, México, D.F.

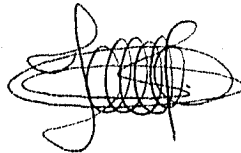
ASESOR DEL TEMA Q.F.B. María del Socorro Alpizar Ramos.



SUPERVISOR TÉCNICO L. en Q.F. Irela Pérez Sánchez.



SUSTENTANTE **OLGA PONCE PEÑA.**



A Dios

Por darme la fuerza y la integridad para llegar hasta aquí.



Papá y Mamá

Esta meta no sólo es un esfuerzo mío, es producto de su amor, dedicación y confianza en mí. Gracias por darme más de lo que cualquier hijo pudiera pedir, por darme lo mejor de cada uno y por permitir que tuviera un hogar y una familia.

Indudablemente les debo todo lo que soy.

Los quiero mucho.



A Mony y Aída

Porque siempre han compartido conmigo todo, y de cada una he aprendido a ser humilde, serena, alegre y optimista, lo que ha hecho mi vida muy grata.

No sólo son las mejores hermanas, también son mis grandes amigas.



José

Este era una de las tantas metas y sueños que compartimos, y aunque la vida se opuso a que llegáramos juntos, tómallo como un triunfo de los dos.

Siempre serás mi mejor primo y mi mejor amigo y

toda la vida me vas hacer mucha falta.

A la Lic. en C.F. Irela Pérez Sánchez

Por brindarme todo su apoyo y conocimiento para la realización de este trabajo.

Gracias por ser mi asesora y una buena amiga, y porque tengo el orgullo de ser la única tesista que tuviste en México.



A la Q.F.B. Ma. del Socorro Alpizar Ramos

Por facilitar la realización de este trabajo. Le agradezco mucho la dedicación que siempre ha mostrado hacia todos sus alumnos y en especial por mi.

A mis abuelos

Margarita, Carmen y Francisco, a mis tíos y primos, porque siempre han estado a mi lado y se han preocupado por mi.



A Jessi

Porque eres uno de los grandes motivos en mi vida.
Siempre estaré a tu lado



A Jorge

Por ser un buen cuñado y amigo.



A mis padrinos Pepe e Irasema

Por la amistad, confianza y consejos que me han brindado.

A Fa

Por brindarme su amistad, apoyo, confianza y por estar a mi lado cuando la he necesitado. Gracias porque aparte de *ser una excelente amiga* fuiste una *gran compañera*.



A Agustín

Por brindarme su *sincera amistad* desde que entre a esta escuela, y por llenar todos estos momentos de alegría.



A Claudia Sánchez

Gracias por tu amistad y los consejos que me has dado.



A mis amigos Q.F.B. 89, 90 y 91

Por que fueron como mi otra familia.



A mis amigos de siempre

Por que a pesar del tiempo y de las circunstancias estamos juntos.

INDICE

I	Introducción	2
II	Objetivos	4
III	Nuevas formas farmacéuticas	
	Implantes	7
	Dispositivos subcutáneos	7
	Dispositivos intravaginales	8
	Dispositivos intrauterinos	9
	Dispositivos intraoculares	11
	Sistemas transdérmicos	12
	Nanopartículas	14
	Liposomas	15
	Eritrocitos resellados	19
	Sistemas de base inmunológica	20
IV	Antecedentes de la microencapsulación	
	Coacervación	29
	Policondensación interfacial	30
	Gelación	33
	Evaporación de solventes	34
	Pan Coating	35
	Microencapsulación por suspensión de aire	39
	Microencapsulación por el procedimiento centrífugo	43
	Microencapsulación electrostática	44
	Aplicaciones	45
V	Formulación	54
VI	Procedimientos estándar de manufactura	
	Gelación	65
	Evaporación de solventes	73
VII	Resultados	78
VIII	Análisis de resultados	102
IX	Conclusiones	112
X	Bibliografía	114



Capítulo I

Introducción



Este trabajo de tesis explora las posibilidades que ofrece a la enseñanza el desarrollo de una práctica de una forma farmacéutica novedosa en el campo de la producción de medicamentos; que es la microencapsulación.

Esta tecnología así como los procesos que se involucran en ella son el resultado de los trabajos de investigación de avanzada, que se han realizado y se realizan en los institutos de enseñanza superior de países con gran tradición en el desarrollo farmacéutico.

La estructura de la tesis consta de una primera parte bibliográfica, que abarca algunos aspectos teóricos relacionados con las formas terminadas de liberación controlada y en especial la microencapsulación, haciendo énfasis en los procedimientos de esta última.

La segunda parte abarca las metodologías seguidas en nuestra investigación para el desarrollo de dos métodos de microencapsulación donde se modifican algunos factores que afectan visiblemente el resultado final en dependencia de los niveles de éstos.

En una tercera parte se dan los resultados del desarrollo experimental propuesto; así como el análisis de los mismos, contemplando sólo el estudio físico del producto terminado.

Finalmente se reportan las conclusiones y recomendaciones, derivadas del desarrollo de este trabajo.



Capítulo II

Objetivos



- Diseñar y estructurar una práctica de laboratorio en apoyo a la asignatura de Tecnología Farmacéutica III, que permita conocer los fundamentos teórico -prácticos de algunos métodos de microencapsulación.
- Determinar la influencia de algunas de las variables en los procesos de microencapsulación propuestos; así como una evaluación preliminar del producto final que facilite identificar las condiciones óptimas de fabricación.



Capítulo III

Nuevas formas farmacéuticas



Este capítulo está diseñado a servir como referencia a los últimos avances en aplicación terapéutica de partículas portadoras, las cuales son objeto de investigación en la industria química-clínica y farmacéutica; éstas partículas son de especial importancia para farmacólogos, bioquímicos, biotecnólogos, biólogos, oftalmólogos, alergólogos, inmunólogos, líderes de empresas farmacéuticas y a los estudiantes de éstas disciplinas, por las aplicaciones que ellas presentan.

El diseño y elaboración de éstas partículas se inició hace unas cuatro décadas, por científicos interesados en el desarrollo de nuevos sistemas de liberación de fármacos que permitieran mejorar el balance, beneficio-riesgo asociado a todos los principios activos. Para ello se consideró las vías de administración y el control de la liberación del fármaco de éstos nuevos sistemas, así como el sitio de acción. Se incluyeron una variedad de sitios específicos de aplicación y acción, así como sistemas de liberación controlada, los cuales fueron desarrollados a partir de partículas portadoras, como por ejemplo: microesferas, liposomas, nanopartículas y sistemas micelares estabilizados.

Actualmente la tendencia a nivel internacional en la industria farmacéutica, es producir el mayor número de medicamentos posible mediante éstas partículas portadoras, tomando en cuenta las ventajas que cada una de ellas ofrece en comparación con las formas farmacéuticas tradicionales. Es por esto que dedicaremos el presente capítulo al análisis de las características generales de estas novedosas formas.



IMPLANTES

Una de las formas más antiguas y más desarrolladas de suministro de fármacos consiste en implantar un dispositivo polimérico portador del fármaco en el tejido subcutáneo o en diversas cavidades corporales. Este método halla particular aplicación en los casos en que se requiere la administración prolongada del fármaco por períodos comprendidos entre días y años. Entre los ejemplos figuran insulina para la diabetes, pilocarpina para el glaucoma, agentes inmunes para diversas enfermedades y alergias, esteroides anticonceptivos, antagonistas de los narcóticos, antibióticos y fármacos anticancerosos y antihipertensivos.

Los materiales poliméricos, que deben ser biocompatibles y atóxicos, se suelen elegir entre los siguientes tipos: hidrogeles, siliconas, polietilenos, copolímeros de etileno y acetato de vinilo y polímeros biodegradables. Todos estos se habrán de considerar en detalle.

El hidrogel es un material polimérico que exhibe la propiedad de hincharse en agua y de retener más del 20% de agua dentro de su estructura, pero no se disuelve en agua. Estos materiales se parecen al tejido vivo por su gran contenido de agua y se les considera muy biocompatibles porque son blandos y gromosos y ofrecen escasa irritación friccional al tejido circundante. La rigidez estructural se imparte con agentes que establecen enlaces cruzados. Las sustancias de bajo peso molecular difunden a través de los hidrogeles con rapidez, sin embargo, y ésta es una desventaja importante para liberación controlada de fármacos.

DISPOSITIVOS SUBCUTÁNEOS

En la actualidad la implantación subcutánea es una de las vías más populares que se emplean para investigar el potencial de suministro sostenido de un fármaco. Esto se debe en parte a la sencillez de los respectivos procedimientos quirúrgicos para implantar y retirar el implante y al sitio de absorción relativamente favorable que ofrece, en comparación con las vías oral y percutánea. Sin embargo, a la cirugía se la podría considerar una desventaja,



según el paciente y el sitio y frecuencia de la implantación. En algunos casos se le puede evitar inyectando el implante directamente en el tejido subcutáneo, siempre que el implante se pueda suministrar con una jeringa. Este es el método que se emplea para muchos productos de liberación sostenida de insulina.

Los implantes subcutáneos fueron iniciados por los médicos Folkman y Long, quienes descubrieron que los colorantes liposolubles difunden a través de las tabuladoras de goma siliconada. Este sistema se ensayó después en animales con una variedad de fármacos, como anestésicos, hormona tiroidea y ciertos agentes cardiovasculares. Los autores hallaron que los fármacos lipófilos de peso molecular menos de 1000 difunden a través de la goma siliconada pero no las grandes moléculas no polares. Poco después se emprendieron muchos experimentos con goma siliconada y se prestó mucha atención a las hormonas esteroides por su enorme potencia y por la conveniencia de efectuar un suministro sostenido a largo plazo. La implantación subcutánea, en mujeres, de pequeñas cápsulas de goma siliconada carga con el esteroide anticonceptivo acetato de megestrol representó el primer intento de ensayo clínico. Otros intentos comprendieron implantes subdérmicos de cápsulas cargadas con norgestrienona, noretindrona, progestina R2323 y *d*-norgestrel.

Los polímeros biodegradables que actúan como matriz para la liberación de fármacos a partir de dispositivos implantados subcutáneamente ofrecen ventajas sobre los dispositivos siliconados. La más obvia es que no se requiere la extracción quirúrgica del dispositivo una vez que éste ha cumplido su función. Además, la degradación provee un mecanismo adicional para la liberación del fármaco. Una vez que el dispositivo se ha degradado, se ha producido el suministro completo y, por ende una absorción máxima.

DISPOSITIVOS INTRAVAGINALES

Los implantes intravaginales se usan para la liberación sostenida de hormonas esteroides anticonceptivas porque la mucosa vaginal ofrece un sitio de absorción más favorable que la vía oral para estos fármacos. Con la vía vaginal se evita el metabolismo de la primera pasada por el hígado, que inactiva a muchas hormonas esteroides, y también la



incompatibilidad gastrointestinal. Además, la vía vaginal permite volver a colocar el dispositivo y retirarlo, con lo cual se asegura el mejor cumplimiento de la paciente.

Una de las primeras aplicaciones de los implantes intravaginales fue el anillo vaginal medicado, dispositivo de matriz siliconada anular que contenía el anticonceptivo acetato de medroxiprogesterona. Los ensayos clínicos de este dispositivo en mujeres sanas revelaban que se alcanzaba un nivel sanguíneo anticonceptivo de fármaco a los tres días de la administración y que este nivel se mantenía relativamente constante por unas tres semanas. Esto indicó que la absorción intravaginal de acetato de medroxiprogesterona a partir del anillo provee un nivel sanguíneo constante de fármaco con una dosis total equivalente a sólo la tercera parte de la dosis oral requerida. La anticoncepción es reversible después de retirar el anillo, pero un problema es que puede ocasionar sangrado por irritación y/o rotura epitelial en algunas pacientes. En época más reciente se desarrolló un nuevo anillo vaginal de capas múltiples que libera una combinación de progestágeno (p. ej. d-nogestrel) y un estrógeno (estradiol) para evitar este problema.

DISPOSITIVOS INTRAUTERINOS

El dispositivo intrauterino (DIU) es uno de los métodos anticonceptivos más populares. Las investigaciones iniciales con DIU no medicados indicaron que cuanto más grande es el dispositivo, mejor previene el embarazo, pero los dispositivos grandes acrecentaron la incidencia de calambres uterinos, sangrado y expulsión. El esfuerzo encaminado a mejorar los anticonceptivos intrauterinos y evitar los efectos colaterales demostrados con anterioridad, condujo a los DIU medicados. En los DIU de este tipo se emplearon dos clases de agentes, los metales anticonceptivos y las hormonas esteroides.

Los ejemplos de DIU metálicos que existen en el comercio son Tatum-T y el CU-7. El Tatum-T es un dispositivo de polietileno en forma de T que tiene enrollados 120 mg de alambre de cobre en torno de su tallo vertical, de modo que ofrece 210 mm² de área de cobre expuesta. El CU-7 contiene 89 mg de alambre de cobre en torno de la rama vertical de un dispositivo de propileno en forma de 7 que ofrece una superficie efectiva de unos 200 mm²

de cobre. Este dispositivo libera una dosis media de 9.87 microgramos/día de cobre por un lapso de 40 meses. El cobre se liberaría mediante una combinación de ionización y quelación.

El mejor ejemplo de DIU que libera hormonas es el Progestasert, sistema de reservorio en forma de T que existe en el comercio y consiste en un copolímero de etileno y acetato de vinilo que contiene progesterona. En la figura 3.1 se esquematiza este dispositivo. El Progestasert no depende de la configuración física, tamaño ni presencia de metal para impedir la concepción. La variedad más común libera unos 65 microgramos diarios de progesterona in vitro a una velocidad casi constante durante más de un año. Las usuarias del Progestasert ovulan y menstrúan con regularidad porque la cantidad de progesterona que libera es pequeña.

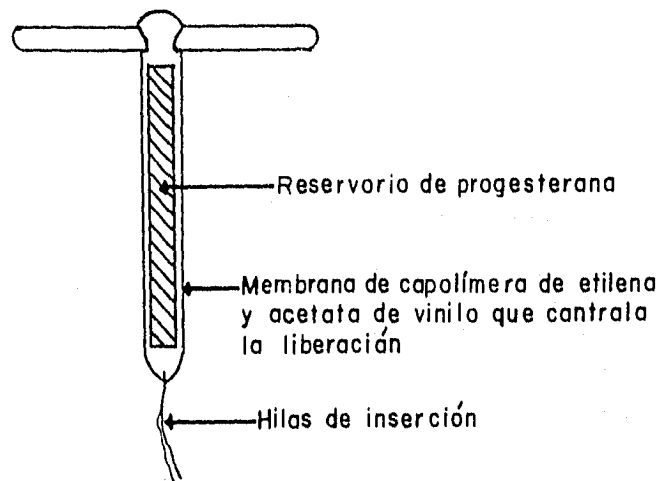


Fig. 3.1 Diagrama esquemático del dispositivo intrauterino Progestasert.



DISPOSITIVOS INTRAOCULARES

El glaucoma de ángulo abierto crónico suele requerir tratamiento para toda la vida con un agente miótico como pilocarpina, a los efectos de controlar la presión intraocular. El tratamiento convencional con pilocarpina requiere la instalación de gotas oculares cuatro veces por día. Un adelanto importante es el que ofrece el Ocusert, reservorio disponible en el comercio hecho de un copolímero de etileno y acetato de vinilo que suministra pilocarpina sin interrupción durante una semana. El implante es una elipse laminar fina y flexible que se pone en el fondo del saco del párpado inferior y flota en el líquido lagrimal a modo de una lente de contacto blanda. Existen dos variedades, una que libera 20 microgramos/h y otra 40 microgramos/h de pilocarpina por una semana. Cada una mide 6 mm por 12 mm y 0.5 mm de espesor. Consiste en un reservorio central de pilocarpina laminado entre dos membranas de copolímero EVA y rodeado por un anillo el mismo copolímero para sellar los bordes, como vemos en la figura 3.2. El reservorio del fármaco es una película de pilocarpina en el polímero natural ácido alginico, que sirve de medio portador y permite manejar al componente del reservorio como una película durante la elaboración.

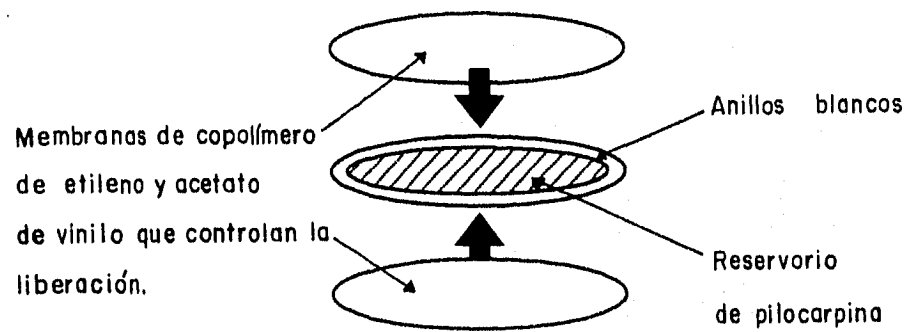


Fig. 3.2 Diagrama esquemático del dispositivo intraocular Ocasert.



SISTEMAS TRANSDÉRMICOS

Entre otras cosas, la piel funciona con una barrera que impide la penetración de microorganismos, virus y sustancias químicas tóxicas y también restringe la pérdida de líquidos fisiológicamente vitales.

La investigación de los mecanismos de absorción transdérmica de los fármacos condujo a nuevos enfoques en el uso de esta vía para suministro sistémico de fármacos. Uno de ellos es el empleo de membranas microporosas para controlar el suministro. Las membranas microporosas son películas de pocos milímetros de espesor cuyos poros miden desde varios micrones hasta pocos amstrong. Los ejemplos de materiales con los cuales se hacen estas membranas son celulosa regenerada, nitrato/acetato de celulosa, triacetato de celulosa, polipropileno, policarbonato y politetrafluoroetileno. Las propiedades de barrera de estas películas dependen del método de preparación, del medio con el cual se llenan los poros, del diámetro de los poros, de la porosidad porcentual y de la tortuosidad.

Un ejemplo de un sistema de suministro transdérmico es el Transderm-V que aparece en la figura 3.3. Este sistema en particular está destinado a prevenir y tratar las náuseas inducidas por el movimiento usando escopolamina sin que ocurran los efectos colaterales que acompañan normalmente a la administración oral o intramuscular del fármaco. El sistema consiste en un reservorio que contiene escopolamina dispersa como fase aparte dentro de una matriz muy permeable, laminada entre la membrana microporosa que controla la liberación y una membrana de respaldo externa que es impermeable al fármaco y a la humedad. Los poros de la membrana están cargados con un líquido muy permeable a la escopolamina. En el lado de la membrana del dispositivo hay una dosis de carga inicial contenida en un gel. La velocidad de suministro es regida por la difusión a través de las diversas laminillas del dispositivo y la piel. En estado constante, el paso que limita el suministro es la difusión a través de la membrana microporosa. Un modelo de este dispositivo en particular mide 150 micras de espesor, cubre una superficie cutánea de 2.5 cm² y está destinado a liberar 200 microgramos de escopolamina como dosis de carga y 10 microgramos / h durante 72 horas en estado constante. El dispositivo se suele aplicar detrás de la oreja.

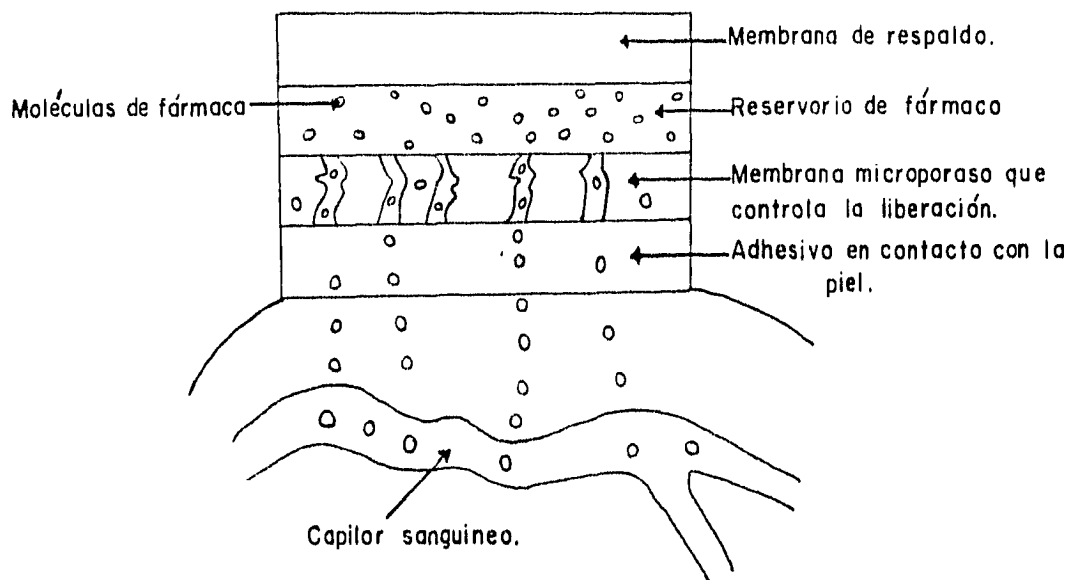


Fig. 3.3 Diagrama esquemático de un dispositivo transdérmico para suministrar escopolamina.

En época más reciente se han desarrollado sistemas transdérmicos para suministrar nitroglicerina. La nitroglicerina está indicada para tratar el dolor causado por la angina de pecho. Las formas posológicas sublinguales de nitroglicerina fueron el primer tipo disponible para tratar la angina, pero tienen el inconveniente de que su acción dura poco por el rápido metabolismo en el hígado y en otros órganos a causa de la enzima glutatión - nitrato orgánico reductasa. Esta acción breve es aceptable para tratar los ataques anginosos agudos pero es desfavorable si se desea un efecto preventivo. La nitroglicerina administrada por vía oral se metaboliza extensamente durante su primer pasaje por el hígado y es discutible que lleguen suficientes cantidades de fármaco a la circulación sistemática para suscitar la respuesta deseada. Con miras a prolongar la duración de la acción se desarrollaron ungüentos tópicos, pero el efecto sólo persiste 4 a 8 horas y el cumplimiento



de los pacientes es problemático. La cuarta generación en sistemas de suministro de nitroglicerina es el dispositivo transdérmico, que ofrece una mejoría importante en terapia de liberación sostenida en comparación con sus predecesores. Existe en plaza tres productos distintos de varios tamaños que liberan desde 2.5 hasta 22.4 miligramos en las 24 horas, según el contenido del fármaco y la superficie cubierta. Uno de los productos, Transderm - Nitro, utiliza una membrana porosa similar a la que se usa en el dispositivo de escopolamina como barrera que controla la liberación. El nitrodise utiliza fármaco microsellada en un polímero siliconado sólido y el Nitro Dur emplea una matriz de difusión al 2%. Los dispositivos tienen superficies de 5 a 20 cm² y se suelen aplicar en el brazo o en el pecho.

NANOPARTÍCULAS

Las nanopartículas son uno de varios tipos de sistemas que se conocen colectivamente como sistemas de suministro de fármacos coloidales. También figuran en este grupo las microcápsulas, nanocápsulas, complejos macromoleculares, perlas poliméricas, microesferas y liposomas.

La nanopartícula es una partícula que tiene fármaco disperso y mide 200 a 500 nm de diámetro. El tamaño de la nanopartícula permite administrarla mediante inyección intravenosa, a diferencia de muchos otros sistemas coloidales que ocluyen las agujas y los capilares. Los materiales que se emplean en la preparación de nanopartículas son esterilizables, atóxicos y biodegradables; son ejemplos de albúmina, etilcelulosa, caseína y gelatina. Se suelen preparar con un proceso similar al de la coacervación para microencapsulación.

Las nanopartículas han hallado dos aplicaciones principales: como portadoras de agentes de diagnóstico médico como el radioisótopo ^{99m}Tc y isotiocianato de fluoresceína, y para el suministro de ditomicidas hepáticos en medicina veterinaria. Los radioisótopos se emplean para estudiar la morfología, fisiología y flujo sanguíneo de diversos órganos del cuerpo.



El comportamiento de las nanopartículas in vivo es el mismo que exhiben otros sistemas coloidales de tamaño similar y sugiere la posibilidad de usar nanopartículas para enviar fármacos al hígado y a las células fagocitarias. El uso del isotiocianato de fluoresceína (FITC) se encaminaba a determinar la disponibilidad de grupos amino superficiales en las nanopartículas de gelatina o albúmina. Como se sabe que el FITC se fija a los grupos amino, toda fijación de este tipo en la superficie de una nanopartícula revelaría la presencia de grupos amino y, por ende, su posible uso como sitios para fijar moléculas de fármaco también. Los resultados indicaron que, en efecto, en la superficie de la nanopartícula hay grupos amino libres. Además, los trabajos preliminares indicaron que las nanopartículas de gelatina y FITC incubadas con células tumorales in vitro son captadas por las células tumorales. Esta observación sugiere el posible uso de nanopartículas para el suministro dirigido de agentes anticancerosos en el tejido tumoral.

LIPOSOMAS

Al dispersar con suavidad fosfolípidos en medios acuosos, se hinchan, se hidratan y forman espontáneamente vesículas biestratificadas concéntricas multilaminillares con capas de medios acuosos que separan a los biestratos lipídicos. Estos sistemas suelen conocerse como liposomas multilaminillares (MLV) tal como lo muestra la figura 3.4, miden 25 nm a 4 micras de diámetro. La sonicación de las MLV producen la formación de pequeñas vesículas unilaminillares (SUV) que miden 200 a 500 amstrong de diámetro y contienen en el centro una solución acuosa. Los liposomas son muy semejantes a las membranas celulares y se emplearon durante más de un decenio para estudiar el comportamiento de las membranas y los procesos mediados por ellas. También se pueden usar liposomas como portadores de fármacos y macromoléculas porque las sustancias hidrosolubles o liposolubles pueden quedar atrapadas en los espacios acuosos o dentro del biestrato mismo, respectivamente. Los estudios más recientes se encaminaron a investigar el potencial de estos liposomas portadores de fármaco para liberar su agente activo en determinados sitios o en los receptores.

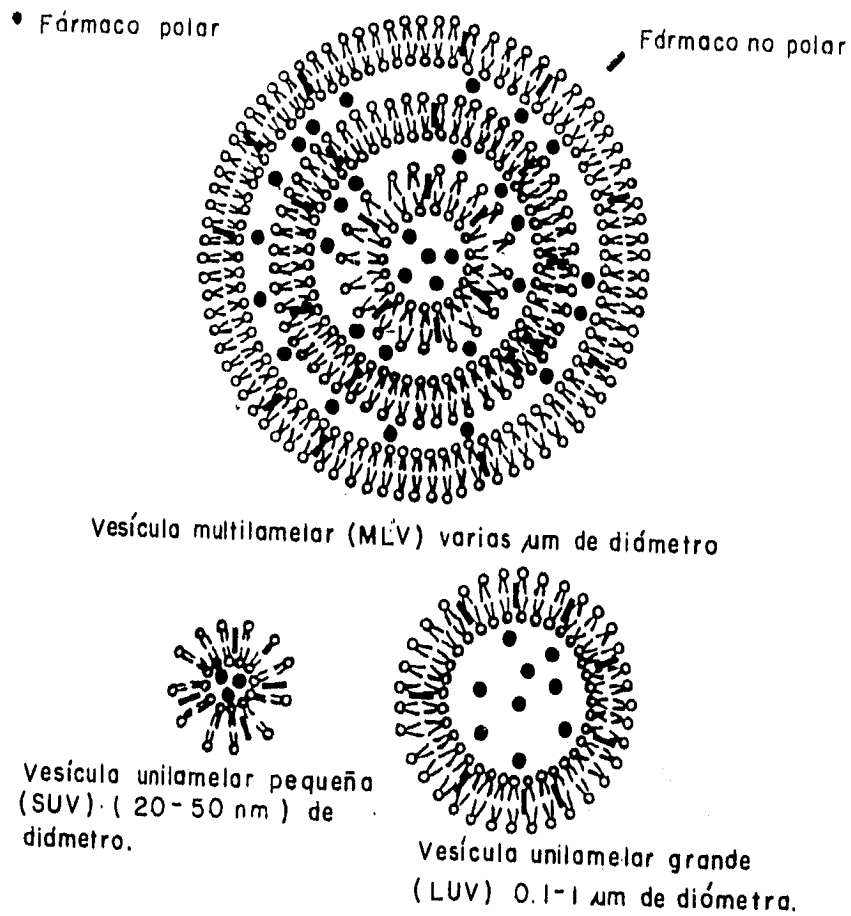


Fig. 3.4 Representación esquemática de diferentes tipos de liposomas.

Los fosfolípidos pueden formar una variedad de estructuras, además de los liposomas, cuando se los dispersa en agua, según la relación molar entre lípido y agua. A relaciones bajas el liposoma es la estructura preferencial. Las características físicas de los liposomas



dependen del pH, de la concentración iónica y de la presencia de cationes bivalentes. Exhiben escasa permeabilidad para las sustancias iónicas y polares, incluso muchos fármacos, pero a temperaturas altas experimentan una transición de fase que altera mucho su permeabilidad. La transición de fase entraña un cambio desde una estructura ordenada y densa que se conoce como estado de gel, hacia una estructura laxa y menos ordenada que se conoce como estado líquido. Esto sucede a una temperatura de transición de fase característica y produce un aumento de la permeabilidad para los iones, azúcares y fármacos. Además de la temperatura, la exposición a las proteínas puede alterar la permeabilidad de los liposomas. Ciertas proteínas solubles, como el citocromo C, se fijan en el biestrato y lo deforman y lo penetran, ocasionando así cambios de permeabilidad. El colesterol inhibe esta penetración de las proteínas, al parecer aglomerando con mayor densidad a los fosfolípidos; la mayoría de las formulaciones de liposomas que se usan para suministrar fármaco contiene colesterol para contribuir a formar un sistema biestrato más denso durante la preparación. Las lipoproteínas séricas de alta densidad causan una filtración importante en la membrana, tal vez por remoción del fosfolípido.

La capacidad para atrapar solutos varía en los distintos tipos de liposomas. Por ejemplo, las MLV son moderadamente eficientes para atrapar solutos, pero las SUV son muy ineficientes. Las SUV ofrecen la ventaja de que la distribución de tamaños es homogénea y reproducible, pero las grandes vesículas unilaminares (LUV) ofrecen un término medio entre el tamaño y la eficiencia de atrapamiento. Estas vesículas se preparan mediante evaporación con éter y son tres a cuatro veces más eficientes para atrapar solutos que las MLV. Además de las características de los liposomas, un determinante importante del atrapamiento de fármacos son las propiedades fisicoquímicas del fármaco mismo. Como mencionamos antes, los fármacos polares quedan atrapados en los espacios acuosos y los no polares se fijan a la doble capa lipídica de la vesícula. Los fármacos polares se liberan cuando el biestrato se rompe o mediante penetración a través de poros, pero los fármacos no polares quedan asociados con el biestrato, a menos que sea alterado por la temperatura o por exposición a las lipoproteínas. Ambos tipos exhiben velocidades máximas de egreso a la temperatura de transición de fase.



Los liposomas pueden interaccionar con las células por medio de cuatro mecanismos distintos.

1) endocitosis por células fagocitarias del sistema reticuloendotelial, como, por ejemplo, macrófagos y neutrófilos;

2) adsorción a la superficie celular por fuerzas hidrófobas o electrostáticas débiles inespecíficas o mediante interacciones inespecíficas con componentes de la superficie celular;

3) fusión con la membrana plasmática celular mediante inserción del biestrato lipídico del liposoma en la membrana plasmática, con liberación simultánea del contenido liposómico dentro del citoplasma;

4) transferencia de lípidos liposómicos a las membranas celulares o subcelulares o viceversa, sin ninguna asociación del contenido de los liposomas.

Muchas veces es difícil determinar qué mecanismo está actuando y es probable que actúe más de uno al mismo tiempo.

El destino y eliminación de los liposomas inyectados por vía intravenosa depende de sus propiedades físicas, como tamaño, fluidez y carga superficial. Pueden persistir en los tejidos por horas o días, según su composición, y las vidas medias en la sangre están comprendidas entre minutos y varias horas. Los liposomas más grandes, como MLV y LUV, son captados rápidamente por las células fagocitarias del sistema reticuloendotelial, pero la fisiología del aparato circulatorio restringe la salida de tales especies grandes en la mayoría de los sitios. En cambio, sólo pueden salir en sitios donde existen grandes aberturas o poros en el endotelio capilar, como en los sinusoides del hígado o bazo, de modo que estos órganos son el sitio preferencial de la capacitación. En cambio, las SUV exhiben una distribución textural más amplia, pero todavía son secuestradas en gran cantidad en el hígado y bazo. En general, este comportamiento in vivo limita la posibilidad de dirigir liposomas sólo a los órganos y tejidos accesibles a su gran tamaño, que comprenden sangre, hígado, bazo, médula ósea y órganos linfoides.

Los intentos encaminados a obviar la limitación de dirigir liposomas se han centrado en torno de dos enfoques. Uno es usar anticuerpos, fijados a la superficie del liposoma, para encaminar el anticuerpo y el fármaco que contiene hacia determinados receptores antigénicos específicos que están en la superficie de un tipo celular en particular. El segundo enfoque es usar determinantes hidrocarbonados como sitios de reconocimiento. Los determinantes hidrocarbonados son componentes de las glucoproteínas o glucolípidos de la superficie celular que intervienen en el reconocimiento, interacción y adhesión entre célula y célula. Aunque todavía no se conocen con exactitud el mecanismo de su acción, exhiben potencial para dirigir los liposomas hacia determinados tipos celulares mediante su inclusión en la membrana liposómica. Las aplicaciones terapéuticas potenciales de los liposomas comprenden su uso en el tratamiento de tumores malignos, tesarismosis liposómicas, parásitos intracelulares, toxicidad por metales y diabetes. El liposoma actúa como portador del agente activo en el tratamiento de estos estados. La mayoría de las aplicaciones entrañan la inyección intravenosa del preparado liposómico, pero son concebibles otras vías de administración. Por ejemplo, la insulina atrapada en liposomas puede ofrecer cierto grado de protección frente a la degradación gástrica del fármaco con posibilidad de absorción GI mediante endocitosis.

ERITROCITOS RESELLADOS

Al suspender eritrocitos en un medio hipotónico se ingurgitan hasta una vez y una vez y media su tamaño normal y la membrana se rompe, ocasionando la formación de poros de 200 a 500 Å de diámetro. Estos poros permiten que las soluciones intracelulares y extracelulares se equilibren. Si luego se ajusta la concentración iónica de los medios a la isotonicidad y se incuban los eritrocitos a 37°, los poros se cierran y el eritrocito queda "resellado". Empleando esta técnica con la presencia de un fármaco en la solución extracelular, se puede atrapar hasta el 40% del fármaco dentro del eritrocito resellado y usar este sistema para el suministro dirigido por medio de una inyección intravenosa. Las ventajas del empleo de eritrocitos resellados como portadores de fármacos radica en que son biodegradables y no inmunógenos, exhiben flexibilidad en el tiempo de circulación según sus propiedades fisicoquímicas, el fármaco atrapado está protegido de la detección



inmunológica y no se requiere la modificación química del fármaco.

El estudio de los eritrocitos resellados para usar en suministros dirigidos se ha visto facilitado por las investigaciones sobre el comportamiento de los eritrocitos reinfundidos normales y modificados. En general, los eritrocitos normales envejecidos, los eritrocitos ligeramente dañados y los que tienen una ligera cubierta de anticuerpos son secuestrados por el bazo tras la reinfusión intravenosa, pero los muy dañados o modificados son retirados de la circulación por el hígado. Esto sugiere que los eritrocitos resellados pueden ser dirigidos selectivamente hacia el hígado o el bazo, según las características de su membrana. Además de revestirlos con anticuerpos, eliminando porciones hidrocarbonadas de la superficie celular, se reduce su vida media circulante.

La capacidad de los eritrocitos resellados para suministrar fármaco al hígado o el bazo puede contemplarse como una desventaja en la medida en que otros órganos y tejidos sean inaccesibles. En consecuencia este sistema de suministro dirigido se ha limitado principalmente a tratar las tesarismosis lisosómicas y la toxicidad por metales, donde el sitio de acción del fármaco es el sistema reticuloendotelial.

SISTEMAS DE BASE INMUNOLÓGICA

La formación de un complejo disociable de un fármaco con una macromolécula es un método viable para conseguir un efecto de liberación sostenida. Si la macromolécula se usa como anticuerpo, también se puede obtener un efecto dirigido específico para el antígeno. Además de la formación de complejos por fuerzas no covalentes, también se pueden entablar enlaces covalentes entre los fármacos y anticuerpos, siempre que se conserve la actividad del fármaco y del anticuerpo o que el fármaco recupere su actividad después de su liberación.

En la mayoría de los estudios sobre sistemas de anticuerpos y fármacos se empleó la conjugación covalente del fármaco con el anticuerpo, tal como lo muestra la figura 3.5. Es común emplear agentes químicos que establecen enlaces cruzados para unir un fármaco

con un anticuerpo haciéndola reaccionar con grupos apropiados que existen en ambas especies. Entre los agentes que se usan para establecer enlaces cruzados figuran carbodimida, glutaraldehído, bisazobencidina, clorurocianúrico, dietilmalonimidato y diversos anhídridos mixtos. La reacción debe permitir el control efectivo del tamaño del conjmicrogramosado anticuerpo - fármaco y el enlace cruzado debe ser destruido prontamente por las hidrolasas lisosómicas de la célula receptora cuando es fundamental la liberación del fármaco para que cumpla con su actividad.

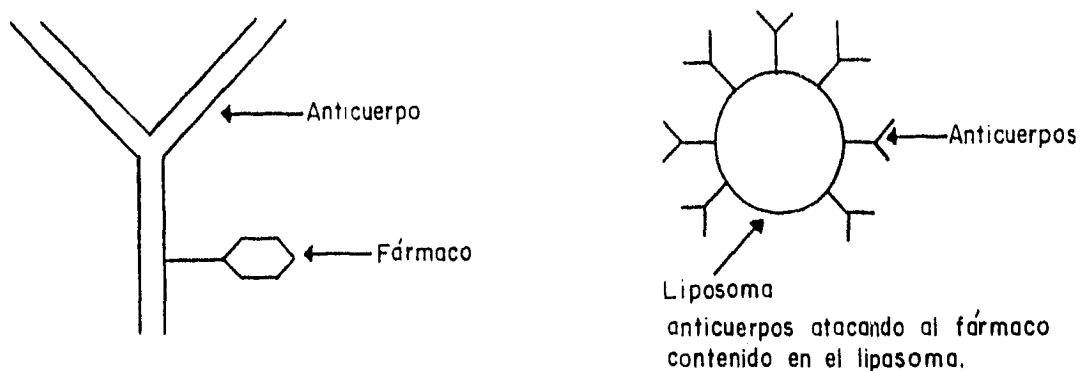


Fig. 35 Diagrama de representación de 2 tipos de sistemas de anticuerpos marcados.

Se pueden aprovechar algunas especificidades que se expresan sobre células tumorales, denominadas antígenos asociados con el tumor (AAT) y unidos a la membrana, con el fin de dirigir los conjmicrogramosados antígeno - fármaco directamente al tumor maligno por medio de diversas vías de administración parenteral. Como los fármacos anticancerosos actúan sin discriminar el tipo celular, un sistema de suministro dirigido para tales fármacos ofrecería un mejoramiento importante en la quimioterapia del cáncer. Se ha conjmicrogramosado una amplia variedad de fármacos antineoplásicos con anticuerpos tumoroespecíficos. Las que han recibido mayor atención en este sentido son clorambucilo, adriamicina y metotrexato. La eficacia de estos sistemas depende de la índole del agente que establece los enlaces cruzados y del método de la reacción.

Capítulo IV

Antecedentes de la microencapsulación



Dentro de las llamadas tecnologías de avanzada para la producción de medicamentos se destaca la microencapsulación como una de las más difundidas a nivel internacional. Sin embargo, la primera vez que se dio a conocer un trabajo fue en 1931, posterior a este trabajo entre los años 30's y 40's varias compañías comenzaron a introducir estos procedimientos en el diseño y elaboración de sus productos, hasta llegar hoy en día donde la industria farmacéutica es el sector que más utiliza esta técnica de producción.

El proceso de microencapsulación puede ser definido como el recubrimiento de partículas sólidas o gotitas de líquido por un material formador de película. Por este método se obtiene al encapsular, tanto sólidos como líquidos, un polvo con un diámetro de partícula de 1 micra a 2 mm. Dependiendo del proceso de manufactura, se pueden obtener diferentes tipos de estructuras; el tipo más común es la mononuclear esférica, donde vamos a encontrar un núcleo continuo rodeado por el agente formador de película; actualmente se emplean mucho la multinuclear para lograr un mayor control en la liberación de la fase interna.

Fármacos con diferente actividad farmacológica son microencapsulados en particular analgésicos, antibióticos, antihistaminicos, agentes cardiovasculares, sales de hierro, tranquilizantes y vitaminas.

El proceso resuelve problemas como el enmascarar el sabor de los fármacos amargos, un recurso para formular formas posológicas de acción prolongada, un medio para separar materiales incompatibles, un método para proteger sustancias químicas frente a la humedad o la oxidación y un método para modificar las características físicas de un material, para facilitar su manipulación en la formulación y manufactura.

En la siguiente tabla se muestran algunos de los fármacos microencapsulados y las razones por las que se aplica este proceso.



Tabla 4.1 Ejemplos de fármacos que pueden ser microencapsulados.

Fármaco	Principales razones para la microencapsulación	Clase farmacológica
Aminotriptilina	Protección ambiental. Liberación sostenida. Enmascarar sabor	Relajante muscular
Acido acetilsalicílico	Separación de incompatibilidades. Enmascarar sabor	Analgésico
Bedamida	Separación de incompatibilidades. Enmascarar sabor	Anticonvulsionante
Cloranfenicol	Separación de incompatibilidades Liberación sostenida	Antibiótico
Clorpromazina	Liberación sostenida	Tranquilizante
Aceite de castor	Conversión de líquido a sólido Enmascarar olor Enmascarar sabor	Laxante
Disulfiram	Enmascarar sabor	Inhibidor enzimático
Eprazinona	Conversión de líquido a sólido	Antitusivo y expectante
Fenfluramina	Liberación sostenida	Anoréxico
Levodopa	Protección ambiental	Antiparkinsoniano
Metacuolona	Enmascarar sabor	Sedante e hipnótico
Metionina	Enmascarar olor Enmascarar sabor	Aminoácido
Nitrofurantoina	Reducción de irritación gástrica Liberación sostenida	Agente antimicrobiano
Fenformina	Liberación sostenida Enmascarar sabor	Agente antidiabético
Fenil propanolamina	Liberación sostenida Enmascarar sabor	Simpaticomimético
Prednisolona	Enmascarar sabor	Corticoesteroide



Son varios los aspectos que deben tomarse en cuenta para la caracterización de las microcápsulas, entre los que se encuentran: la geometría de las partículas, el contenido de principio activo y su distribución, el mecanismo de liberación, la estabilidad, el tamaño de partícula y su distribución entre otras. Particularmente el diámetro es considerado como un aspecto muy importante, debido a que solamente pueden ser consideradas microcápsulas las partículas que poseen dimensiones entre 1 y 2000 micras; para valores inferiores se utiliza el término de nanocápsulas y para los tamaños superiores se emplea el de microcápsulas.

El núcleo puede estar constituido por uno o más principios activos mezclados entre sí o combinados con otros aditivos para formar una fase líquida o sólida. Los líquidos pueden ser sustancias polares o no polares que contienen el agente activo disuelto o disperso en él; de ahí que el interior de una microcápsula puede estar formado por un líquido o un sólido, una emulsión o suspensión; donde la solubilidad del material de película empleado es un factor importante en la liberación y disolución del principio activo que este presente.

Dependiendo del proceso de microencapsulación empleado, las películas para microcápsulas pueden contener varios aditivos diferentes como formadores de película y plastificantes que son aplicados abundantemente en varios sistemas de solventes. Uno o más de estos materiales usualmente son polímeros de alto peso molecular, que pueden ser usados solos o en combinación con otros aditivos para formar la cubierta.

La tabla 4.2 muestra algunos de los formadores de película más comúnmente empleados para microencapsulación. Una enorme variedad de polímeros son empleados frecuentemente en varios grados.

Tabla 4.2 Formadores de película usados comúnmente

Nombre	Ejemplo
Acacia Aceite de castor hidrogenado Acrilicos polimeros y copolimeros	poliacrilamida poliacrildextrano polialquil cianocrilato polimetil metacrilato
Agar y agarosa Albúmina Alcohol cetílico Alginatos	Alginato de sodio Alginato de calcio
Almidón Cetil alcohol Derivados de celulosa	acetocelulosa acetobutirato de celulosa acetofalato de celulosa nitrato de celulosa etilcelulosa hidroxipropilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa ftalato de hidroxipropil metilcelulosa hidroxipropilmetilcelulosa metilcelulosa
Dextrano Gelatina Gluten Glyceril mono- o dipalmitato Glyceril mono - di - o triestearato Monoestearato de aluminio Poliamidas	Nulon 6-10 poli(adipil L-lisina) politereftalamida poli (tereftaloil) L-lisina
Poldimetilsiloxano Pollester Polietilen glicol Poli (etilen-vinil-acetato) Polilisina Poliestireno Polivinil acetatoftalato Polivinil alcohol Polivinilpirrolidona Shellac Acído esteárico Alcohol estearílico Ceras Cera de camauba Cera japonesa sintética	

Elegir la cubierta formadora de película para aplicación farmacéutica esta en función de la toxicidad del polímero, particularmente si las microcápsulas están destinadas para uso parenteral. Los polímeros que se consumen oralmente rara vez son absorbidos debido a su peso molecular. La variabilidad en el peso molecular y la distribución tienden a afectar las propiedades mecánicas de la película; como incrementar la dureza y la resistencia a abrasión.

Los formadores de película son usualmente aplicados a los núcleos usando un solvente orgánico o inorgánico adecuado. Este disuelve el polímero por un proceso de unión o solvatación con las moléculas del solvente, porque rompe las fuerzas de cohesión que existen entre las moléculas del polímero. La disolución del polímero es afectada por los aspectos estéricos del polímero. Solventes polares o no polares tienden a disolver formadores de película polares o no polares, respectivamente.

Algunos de los solventes más utilizados para disolver a los formadores de película se muestran en la tabla 4.3

Tabla 4.3 Solventes más utilizados para disolver formadores de película.

Agua Metanol Etanol n-propanol Acetona Etilacetato Cloroformo Etiléter Tetracloruro de carbono n-Hexano
--

Existen diferentes métodos de microencapsulación y de acuerdo al método utilizado se obtienen microcápsulas con un rango de tamaño característico. La tabla 4.4 muestra el rango de tamaño obtenido por algunos de los métodos más frecuentemente utilizados.

Tabla 4.4 Rango de tamaño de las microcápsulas producidas por diferentes métodos

Proceso de producción	Rango de tamaño (micras)
Coacervación separación de fase	1-2000
Policondensación interfacial	2-2000
Pan Coating	200-5000
Suspensión de aire	50-1500
Secado en spray	5-800

Para la microencapsulación pueden emplearse procedimientos químico - físicos y físico-mecánicos de los cuales hablaremos a continuación



MÉTODOS QUÍMICO - FÍSICOS

COACERVACIÓN

Este proceso originalmente fue desarrollado en 1954 para cubrir productos no farmacéuticos y posteriormente fue adaptado para la encapsulación y actualmente es uno de los procesos más utilizados para la obtención de microcápsulas. El proceso transcurre principalmente en cuatro pasos:

- 1) La sustancia a encapsular ó núcleo ya con el tamaño adecuado, se dispersa en un líquido llamado medio de dispersión, en el cual se haya disuelto o en forma de coloide el material envolvente. En el caso de líquidos se obtendrá una emulsión cuyo grado de dispersión condiciona el tamaño de las cápsulas. En el caso de sólidos aparece una suspensión, siendo el tamaño de la partícula de la sustancia a envolver decisivo para el diámetro de las cápsulas. Así se obtiene un sistema de dos fases. fig. 4.1a.
- 2) Por diferentes medios se disminuye la solubilidad del material envolvente disuelto en forma de coloide en líquido de dispersión, separándose en forma de gotitas (coacervación propiamente dicha), produciéndose un sistema de tres fases. fig. 4.1b. Si el líquido de dispersión sólo contiene un coloide cuya densidad se disminuye, por desplazamiento del pH, cambio de temperatura o por adición de electrólitos o no electrólitos adecuados, entonces se trata de una coacervación simple. Si el líquido de dispersión contiene dos coloides con cargas de signo contrario, que por su interacción se unen en un complejo de menor solubilidad, ocurre una coacervación compleja.
- 3) Las gotas de coacervato son absorbidas por la sustancia dispersa fig. 4.1c. Paulatinamente se forma alrededor de todas las partículas de la fase dispersa una vaina cerrada fig. 4.1d. Debido al estado líquido de esta vaina se garantiza un recubrimiento uniforme debiéndose evitar mediante un continuo movimiento que contrafluya y se aglomeren las partículas.
- 4) El coacervato formado se solidifica y endurece por las oportunas medidas fig. 4.1e. Esto

puede producirse por gelificación, reticulación química o por polimerización de la vaina líquida. Hasta este estado no es posible recuperar las microcápsulas como partículas unitarias. Las microcápsulas terminadas se separan del sistema por filtración o centrifugación y finalmente se secan.

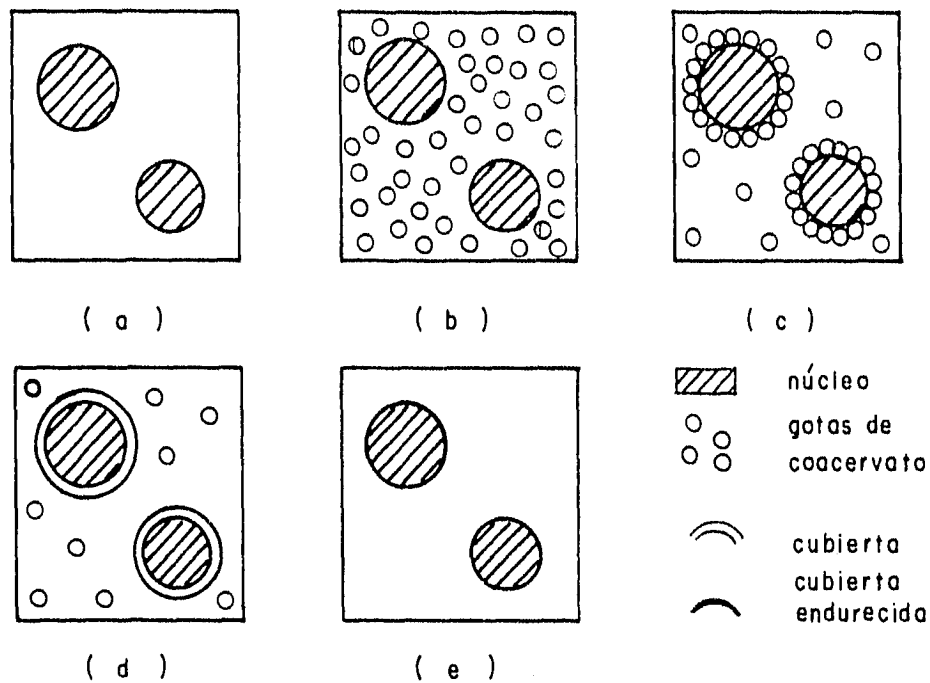


Fig. 4.1 Pasos típicos en el método de coacervación para la microencapsulación

POLICONDENSACIÓN INTERFACIAL

La policondensación interfacial involucra la reacción de varios monómeros en la interfase entre dos fases líquidas inmiscibles que forman una película de polímero que encapsula la fase dispersa. Usualmente dos monómeros reactivos son empleados uno disuelto en fase dispersa acuosa conteniendo la solución o dispersión del material a cubrir y el otro disuelto después de emulsificar en una fase continua no acuosa. La emulsión agua en

aceite (w/o) formada requiere de la adición de un emulgente adecuado que sirva como estabilizador.

La figura 4.2 muestra el diagrama del proceso, el cual frecuentemente se retiene a la polimerización interfacial. Los monómeros difusos juntos, rápidamente polimerizan en la interfase entre las fases formando una delgada película y el producto de la reacción es

Fase acuosa dispersa conteniendo
monómero A + núcleos + material
para neutralizar el producto de reacción.

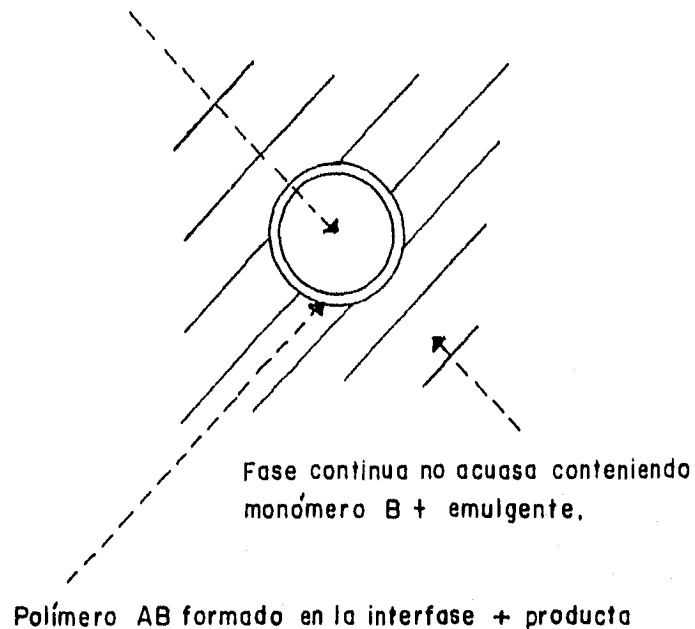


Fig. 4.2 Representación esquemática de microencapsulación de una gata por policondensación interfacial.

neutralizado con la adición de un buffer alcalino.

Este proceso es de considerable importancia en aplicaciones médicas, pero pocos han sido comercialmente explotados, ya que frecuentemente surgen problemas de:



- 1) Toxicidad, asociados con la poca reactividad del monómero, del polímero o de otros constituyentes del sistema;
- 2) Excesiva degradación del fármaco causada por la reacción con el monómero;
- 3) Alta permeabilidad de la cubierta formada por especies de bajo peso molecular, incluyendo muchos fármacos;
- 4) La fragilidad de las microcápsulas formadas; y
- 5) La ausencia de biodegradación del producto.

El grado de polimerización puede ser controlado por la reactividad de los monómeros elegidos, su concentración, la composición del vehículo y la temperatura del sistema, la variación en el tamaño de partícula en la fase dispersa controla el tamaño de partícula del producto.

El interés en esta tecnología se ha desarrollado enormemente desde 1959; y en los últimos 25 años muchas combinaciones de monómeros diferentes han sido investigados para la microencapsulación de fármacos.

La tabla 4.4 enlista los polímeros formados por la combinación de varios monómeros.

Tabla 4.4 principales combinaciones de monómeros investigados para la microencapsulación de fármacos por Policondensación interfacial.

Fase acuosa monómero A	Fase no acuosa monómero B	Polímero AB, material de la película formada.
1. Poliamina Ejemplo 1,6-hexametilen piperazina L-lisina	Cloruro de sebacoil Cloruro de tereftaloil Cloruro de tereftaloil	Polamida Nylon 6-10 politereftalamida poli (tereftaloil L-lisina)
2. Polifenol Ejemplo 2,2-bis (4- hidroxifenil) propano	Halogeno ácido polibásico Cloruro de sebacoil	Poliester polifenilester
3. Poliamina Ejemplo 1,6-hexametilen diamina	Biscloroformato 2,2-dicloroetileter	Poliuretano Poliuretano



GELACIÓN

La encapsulación por gelación es una tecnología que emplea interacciones sónicas y térmicas que originan gotas en gel, creando microcápsulas o microesferas. esta tecnología puede ser utilizada para encapsular agentes farmacéuticos e inclusive para inmovilizar células y varios organismos vivos.

La inmovilización de células vivas de plantas y animales ha cobrado un gran interés en los últimos 15 años incorporando estas células o partículas sólidas, lo cual les brinda protección del medio exterior. En algunos casos las partículas son microcápsulas con una cubierta líquida y rodeada por una membrana semipermeable que retiene los productos celulares. En otros casos las partículas son geles porosos que permiten la liberación al medio exterior de todos los productos celulares.

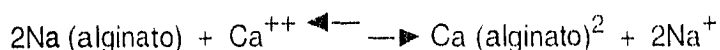
En la tecnología de la encapsulación de células, el alginato constituye por lo general el componente principal de la membrana. Para ello se debe tener especial cuidado en la selección del tipo de alginato de que se trate y la estructura de este polímero, ya que de ello depende en gran medida la calidad de la cubierta.

La principal fuente de obtención del alginato es un alga gigante llamada *Macrocystis pyrifera*; y está constituida por ácido manurónico y ácido galurónico en forma de bloques continuos de cada uno o en forma alternada de cada compuesto.

El alginato varía sus propiedades en presencia de iones así el ácido alginico resulta insoluble en agua, mientras sus sales de iones monovalentes (sodio, potasio y amonio) así como de algunos divalentes (magnesio) si lo son. Cuando existe una alta concentración de iones en el medio se produce la gelación de estas sales solubles, lo cual podría llegar a la precipitación de seguirse incrementando el nivel de iones.

La gelación de alginatos por iones calcio es debido al intercambio iónico entre los bloques de las unidades de ácido galurónico localizadas junto a las cadenas de alginato.

Este proceso de gelación involucra una reacción química:



Estequiométricamente 7.2% de calcio basado en el peso del alginato se requiere para completar la sustitución.

En este proceso el núcleo queda atrapado en una matriz del gel formada por alginato de sodio y iones de calcio. Basicamente se tiene una suspensión o emulsión de alginato de sodio y de núcleos la cual se gotea en una solución de Cloruro de Calcio; al momento de que la gota tiene contacto con la solución existe un intercambio iónico y se forma alginato de Calcio el cual es insoluble y esto nos da como resultado la formación de las microcápsulas. El tamaño de las cápsulas formadas depende del tamaño de la gota, pero para sistemas vivos esta dimensión es aproximadamente mayor a 100 micras.

EVAPORACIÓN DE SOLVENTES

En esta técnica se dispersa finamente (mediante agitación) la sustancia a encapsular en un solvente orgánico inmiscible en agua, formándose una suspensión. El polímero o material de cubierta se disuelve en un solvente orgánico muy volátil y no tóxico, que generalmente puede ser acetona, alcohol o una mezcla de ellos; esta solución polimérica se gotea lentamente en la suspensión que contiene el principio activo, entonces por agitación y/o adición de un catalizador adecuado transcurren los procesos de polimerización o poliadición.

Las moléculas de polímero que se van formando y creciendo son absorbidas sobre la superficie de la sustancia a encapsular y se va construyendo la pared de la microcápsula debido a que se modifica la solubilidad del polímero, ya que con el proceso de agitación se introduce aire al sistema que como resultado original un vórtice, el cual es proporcional a la velocidad de agitación y esto favorece la volatilización del solvente o mezcla de solventes utilizados facilitando la deposición del material de cubierta sobre el principio activo.

Finalmente las microesferas formadas quedan aisladas en el medio de dispersión en donde son insolubles y se procede a separar y enjuagar para quitar residuos e impurezas que pudieran existir.

Algunos investigadores proponen realizar el proceso de manera inversa es decir, gotear primero la solución que contiene el material formador de película en el medio de dispersión y luego añadir lentamente la sustancia a encapsular. De esta manera se facilita la deposición del material de cubierta sobre el principio activo y se obtienen partículas de forma regular y de tamaño pequeño; además de que así se puede tener una mayor seguridad de que todas las partículas a encapsular son cubiertas.

Está técnica ha sido usada para preparar microesferas inyectables y biodegradables, estas ofrecen una tentativa en la aplicación clínica.

PAN COATING

Pan Coating es de los procedimientos más ampliamente utilizados para la microencapsulación de fármacos. Existen muchas razones económicas por las que muchas compañías farmacéuticas utilizan este proceso para la producción de las grageas y la tecnología puede ser adaptable para el recubrimiento de núcleos mucho más pequeños usados en microencapsulación. El proceso puede ser empleado y aplicado a una gran variedad de películas entéricas y no entéricas, junto con otros aditivos como plastificantes y colorantes en solventes orgánicos o acuosas que pueden dar a los núcleos un sistema de redondeo adecuado. En comparación con otros procesos, el Pan Coating brinda una gran flexibilidad en cuanto a la formulación de la cubierta. Además, el núcleo puede contener un amplio rango de aditivos que sirven para modificar las propiedades de liberación de la forma final de dosificación. Sin embargo como con las tabletas, Pan Coating para microencapsulación es un proceso de operación muy práctico, sin embargo para núcleos pequeños en algunas ocasiones se requiere consumir una buena cantidad de material de cubierta para lograr una película con características adecuadas de uniformidad y grosor. Los núcleos de tableta generalmente ganan del 2 al 5% de su peso durante el



proceso de cubierta, y las microcápsulas ganan del 10 al 20% de su peso.

Universidades e instituciones al parecer tienen un lento desarrollo de investigación de esta área por las dificultades técnicas que presenta el obtener en cubiertas satisfactorias por el gran número de variables que se ven involucradas, que no pueden ser controladas rápidamente y eso desde luego afecta la calidad de la cubierta.

En 1956 una patente asignada a laboratorios Smith Kline and French, describe el proceso de microencapsulación por Pan Coating para un fármaco que fue Sulfato de dexanfetamina, utilizando como soporte pellets de azúcar y ceras o grasas para el recubrimiento, para obtener finalmente partículas que produzcan un efecto de liberación sostenida. El método ha sufrido algunas modificaciones, pero el principio básicamente es el mismo. Se partió de partículas individuales esféricas de azúcar con un diámetro entre malla 12 - 40, que fueron colocadas en el bombo y giraron a una velocidad de 36 RPS. Se les aplicó un jarabe que contenía el fármaco, se secaron y nuevamente se les roció el jarabe, repitiéndose la operación tres veces; posteriormente se les aplicó diferentes capas de monoestearato de glicerilo y cera blanca disuelta en tetracloruro de carbono, para lograr una cubierta equivalentemente al 10% en 15% y 20% en peso del pellet, obteniendo 4 tipos de pellets con sistema de liberación diferente los cuales fueron mezclados y dosificados en cápsulas de gelatina dura.

Los bombos utilizados deben poseer un motor con velocidades variables y con ángulos de inclinación diferentes. Estos bombos pueden estar acondicionados con ductos que suministren aire frío o caliente, que remuevan el vapor generado durante el proceso. Los núcleos son acarreados por la rotación del bombo y por la fuerza centrífuga que se genera los núcleos giran individualmente y de esta manera logramos que el núcleo sea cubierto totalmente.

Algunos de los bombos más usados comúnmente para Coating Pan son mostrados en la figura 4.3. pero hay muchos otros diseños que también son utilizados.

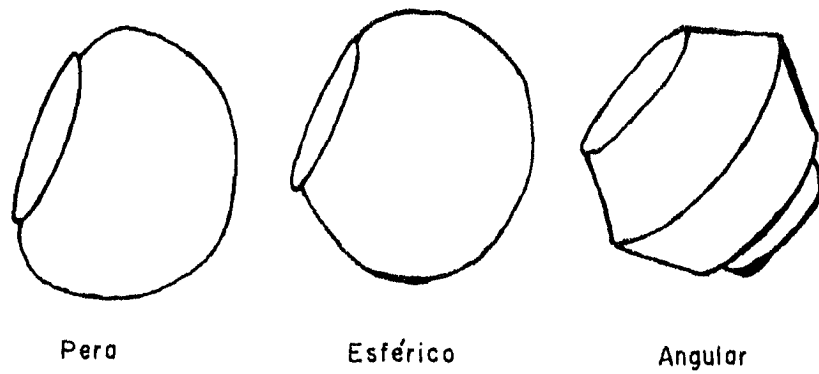


Fig. 4.3 Bombos utilizadas en Coating pan.

La Figura 4.4 muestra los arreglos típicos que facilitan el proceso de Coating Pan.

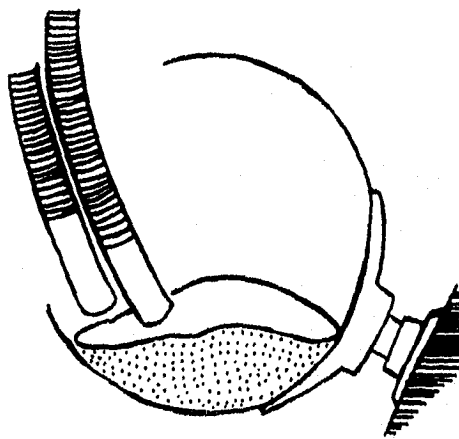


Fig. 4.4 Representación esquemática en la operación de Coating pan.



Debido a la corta elevación de la parte posterior del bombo y a la formación de vortices en el interior, las partículas tienden a pegarse en las paredes y es por esto que se recomienda periódicamente la agitación manual del material.

Para incorporar el material de recubrimiento se utilizan sistemas de atomización de los cuales se prefieren los sistemas hidráulicos ya que introducen una menor cantidad de aire y evitan la evaporación prematura del solvente y la pérdida del material de recubrimiento. Dentro de las variables más importantes a controlar durante el proceso de atomización se encuentran: el tipo de spray, distancia y presión del orificio de salida, además de la naturaleza de alimentación del material de cubierta. La solución de recubrimiento puede ser atomizada o aplicada de forma continua o intermitente dependiendo de la eficiencia de secado del bombo. Excesivos volúmenes y velocidad de aplicación pueden impedir el buen movimiento de las partículas en el interior del equipo, prolongar el secado y provocar adherencias del material a la superficie del bombo. Se pueden utilizar polvos antiadhesivos para reducir la tendencia a aglomeración; deben ser añadidos justamente en el momento crítico y en la cantidad justa, ya que si se añade un exceso puede interferir con el material formador de película y luego de sucesivas capas de ambos materiales formar una cubierta friable y causar el desarrollo de superficies rugosas sobre la cubierta.

El material de cubierta usualmente contiene suspendido un pigmento, la coloración es necesaria para visualizar una cubierta uniforme y distinguir entre las microcápsulas que contienen el fármaco con diferentes tipos de cubierta. Esto reduce el riesgo de contaminación accidental de lotes de microcápsulas que contienen diferentes fármacos.

Si se quiere obtener un resultado satisfactorio en este método de microencapsulación, las partículas iniciales deben tener un diámetro de 500 micras aproximadamente, deben ser esféricas, de tal manera que puedan rodar perfectamente en el interior del equipo, deben ser duras y con cierta friabilidad para que puedan soportar la fricción durante el proceso. Son muy pocas las partículas de fármacos que poseen éstas características. Es por esto que raras veces se utilizan de forma directa para este proceso, a menos que antes sean preparadas por otros procesos para recubrir en forma de microesferas.

Lo usual es emplear sustratos esféricos, como los pellets de azúcar, teniendo como líquido



adhesivo una solución alcohólica de PVP hidroalcohólica de gelatina.

MICROENCAPSULACIÓN POR SUSPENSIÓN DE AIRE

Muchas compañías farmacéuticas se encuentran indispuestas a invertir en equipos novedosos que ofrezcan mayores ventajas para microencapsulación, ya que estos resultan muy costosos y de operación compleja, pero ofrecen una mayor versatilidad que el proceso de Pan Coating. Estos factores contribuyen a la tendencia de la industria farmacéutica a microencapsular monopartículas relativamente redondas con materiales de cubierta que no las dejen pegajosas durante el proceso.

El microencapsulado por suspensión de aire es ampliamente utilizado en la industria farmacéutica, y es una alternativa muy atractiva en comparación con el Pan Coating, ya que este proceso es mucho más ventajoso porque se pueden recubrir partículas sólidas mucho más pequeñas utilizando una extensa variedad de materiales de cubierta, aunque el equipo resulta muy costoso, el proceso resulta ser mucho más rápido que el Pan Coating, la calidad de la película es mejor, porque hay uniformidad y distribución del material de cubierta entre los núcleos y esto es posible aplicando una menor cantidad de material de cubierta que se encuentra en solución. Las pérdidas de material de cubierta son pequeñas, ya que este no se adhiere fácilmente a las paredes del equipo y además el sistema del equipo es cerrado y no escapa el solvente en el que se encuentra disuelto la cubierta. El equipo también realiza otras operaciones farmacéuticas como mezclado, secado, granulación, lo que ofrece otra gran ventaja.

Las partículas finales tienen la misma geometría que la partícula inicial y ganan de un 10 - 15% de su peso al ser procesadas por este método.

La figura 4.5. muestra el sistema donde las partículas sólidas de un tamaño aproximado de 50 micras de diámetro son cubiertas por una película que se encuentra en solución y que es suspendida por una corriente de aire de gran velocidad, esta corriente de aire, de la manera en que se encuentra diseñado el equipo permiten que las partículas fluyan de



manera cíclica y que pasen en repetidas ocasiones por el aspersor que esta suministrando la solución de cubierta; la distribución del aire en el plato y la temperatura en el sistema permiten el secado de las partículas que ya han sido cubiertas, además genera una diferencial de presión en varias regiones de la cámara que permite este flujo. La colisión entre los núcleos reduce la agregación o aglomeración entre las partículas y la pared del sistema. El proceso de aireación y la temperatura del aire dependen de la volatilidad del solvente utilizado.

Figura 4.5 Cámara de Wurster

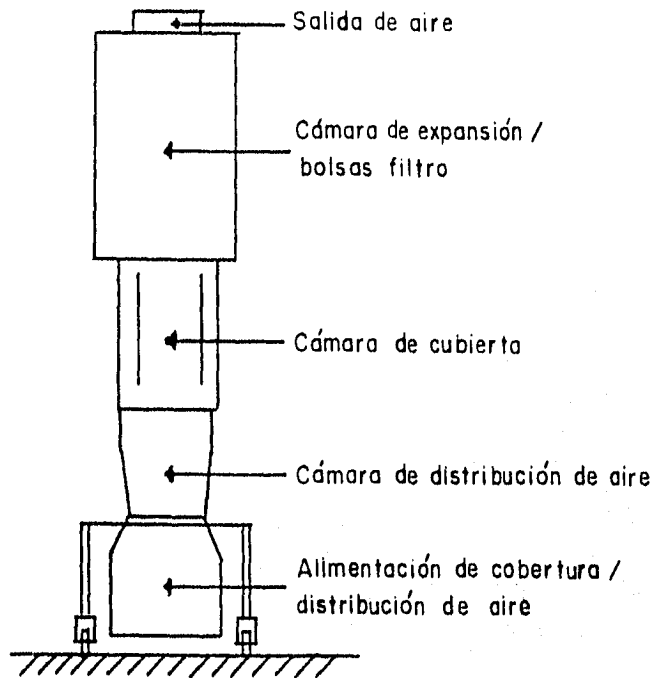
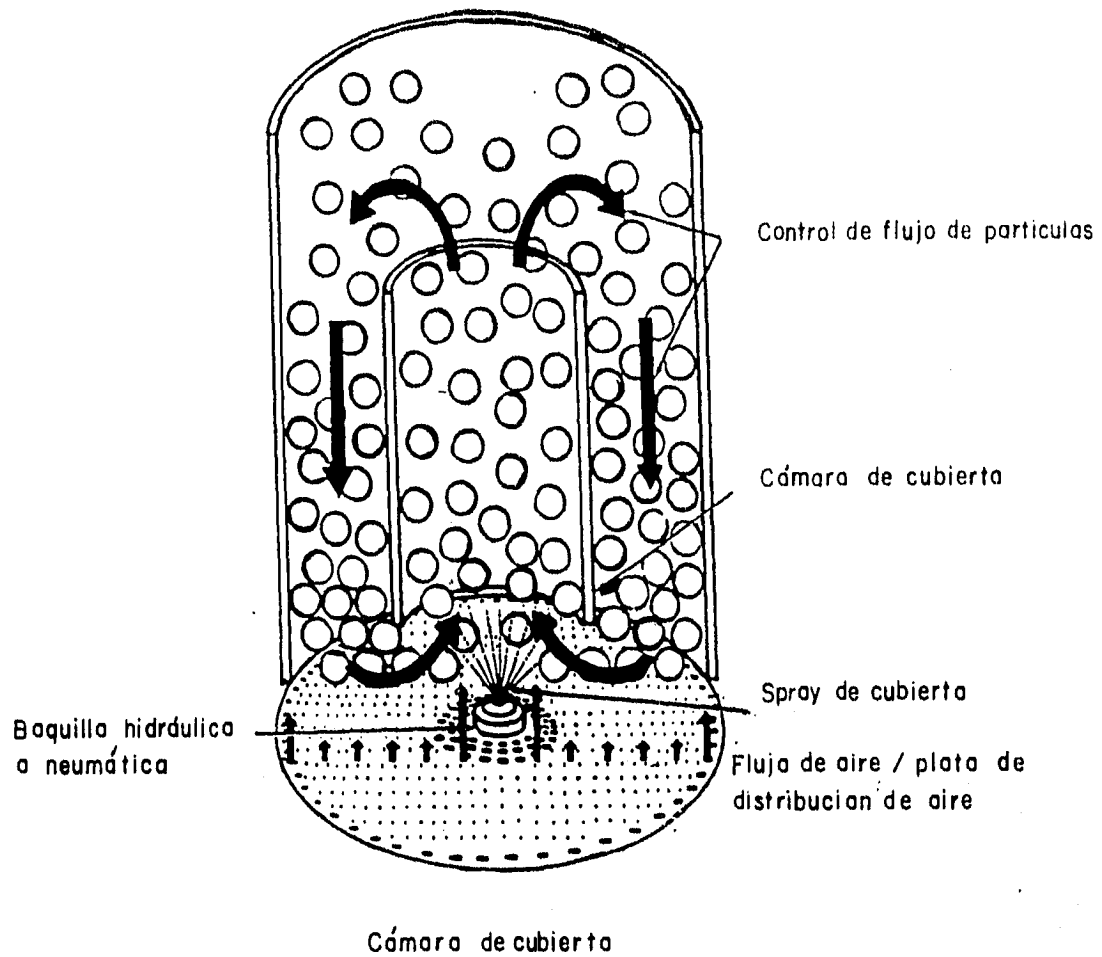


Fig. 4.5 Aparato Wurster .



Con el incremento en la velocidad del aire la masa de núcleos se expande progresivamente hasta que ocurre un transporte neumático por las altas velocidades del aire.

La concentración de sólidos usados en la alimentación de la cubierta a atomizar es usualmente menor que en el proceso de Pan Coating.

Un extenso rango de materiales de cubierta pueden ser aplicados en este proceso, incluyendo hidrocoloides, polímeros solubles en solventes orgánicos, azúcares, ceras y grasas. Estos materiales pueden ser aplicados en soluciones, dispersiones y fusiones calientes.



Algunas películas indicadas en la siguiente tabla, son utilizadas en este proceso en solución acuosa u orgánica.

Tabla 4.5 Formadores de película usados en microencapsulación por suspensión de aire.

Ceras
Alginatos
Carboximeetilcelulosa
Acetofalato de celulosa
Acetobufirato de celulosa
Etil celulosa
Etil metacrilato
Gelatina
Aceite de castor hidrogenado
Hidroxipropilcelulosa
Hidroxipropilmetilcelulosa
Ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa
Metilcelulosa
Metil metacrilato
Polietilenglicol
Shellac
Acido esteárico
Azúcares.

Es importante seleccionar el solvente adecuado para la aplicación de la película y tomar en cuenta la proporción de evaporación de este, ya que tiene efecto la solubilidad del polímero y en la deposición de éste son muy importantes, pero es difícil predecir su comportamiento. Además también se toma en cuenta la toxicidad y la flamabilidad de los solventes utilizados.

MÉTODOS FÍSICO - MECÁNICOS

Este tipo de métodos son poco utilizados en la industria farmacéutica además de costosa; pero algunos métodos han sido investigados para la aplicación de películas en principios activos.

MICROENCAPSULACIÓN POR EL PROCEDIMIENTO CENTRIFUGO

Varios tipos de aparatos centrífugos para cubierta han sido desarrollados. El diseño de una cabeza centrífuga multiorificio se muestra en la figura 4.6. La solución de cubierta es alimentada en los hoyos localizados por encima y debajo en una serie de orificios que se encuentran alrededor de la periferia de la cabeza cilíndrica. Estos desbordes de presas internas que forman la membrana entrecruzan los orificios individuales. El líquido del material de cubierta es alimentado en un disco que se encuentra rodando concentricamente en el interior de la cabeza al nivel de los orificios, donde giran a cierta distancia como gotas y esto ocurre repetidamente, formando la membrana que se distingue y rompe hasta formar series de gotas encapsuladas que emergen de los orificios.

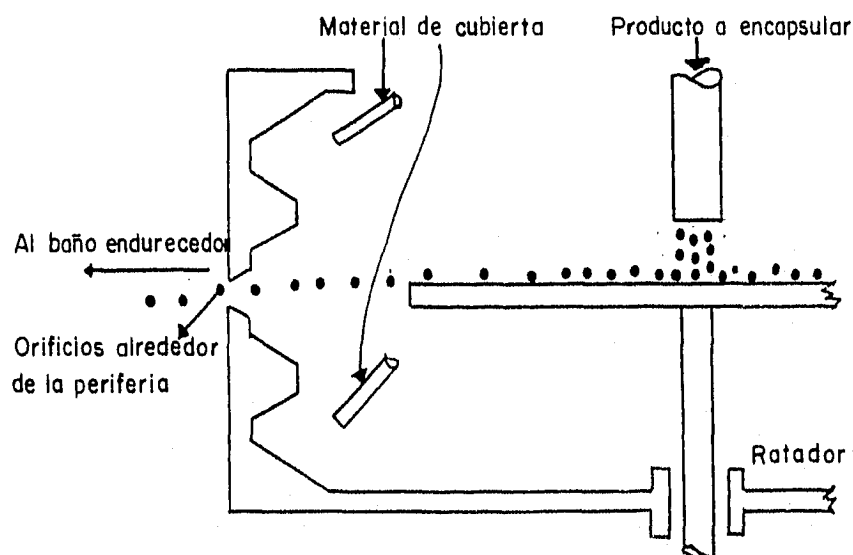


Fig. 4.6 Cabeza centrífuga multiorificios.



MICROENCAPSULACIÓN ELECTROSTÁTICA

La microencapsulación utilizando deposición electrostática fue desarrollada en el Instituto de investigación tecnológica en Illinois, la figura 4.7 nos muestra un diagrama de este aparato. En este método de microencapsulación de material de cubierta líquido o en suspensión, es atomizado dentro de una cámara de cubierta, Los núcleos formados son electricamente cargados como estos salen con material de cubierta el cual muestra que tiene una carga opuesta de magnitud similar. dado que el material de cubierta tiene una tensión superficial más baja que el material de cubierta y se extiende sobre los núcleos a encapsular.

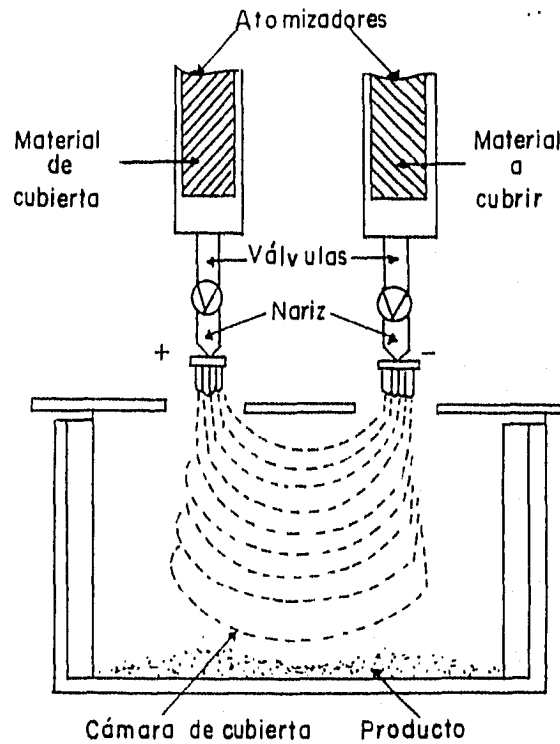


Fig.47 Diagrama esquemático de un aparato de microencapsulación electrostática.



APLICACIONES.

Diferentes compañías farmacéuticas poseen proyectos para el desarrollo de formulaciones con microesferas destinadas a su empleo en medicina humana y veterinaria. Dado que estos sistemas pueden poseer un amplio rango de liberación, que oscila entre días y años (se han reportado formulaciones con dos años de liberación), su potencial aplicación en el tratamiento de distintas patologías es particularmente atractivo. Entre ellas cabe destacar:

TRATAMIENTO DEL CÁNCER.

Los individuos in vivo han demostrado, en varias oportunidades, que la inclusión de drogas antineoplásicas en microesferas produce una modificación en la farmacocinética del fármaco encapsulado y una reducción de la toxicidad.

El tratamiento de carcinomas peritoneales por administración in situ de fármacos anticancerígenos constituye una de los procedimientos más utilizados. Sin embargo, la rápida absorción por parte de los capilares sanguíneos de las pequeñas moléculas solubles en agua, dificultan el mantenimiento de altas concentraciones de fármaco en el área-blanco.

En contraste, este hecho puede ser modificado si se administran fármacos vehiculizados en microesferas, dados que son retenidos en la cavidad peritoneal por un largo período, pasando luego gradualmente al sistema linfático.

Los experimentos realizados in vivo con microesferas de poli(láctido-co-glicólido) con contenido cis-platino mostraron una disminución de los efectos tóxicos sistémicos y un aumento de la eficacia terapéutica con respecto al empleo del fármaco en solución.

Con el efecto de mejorar la acción de estas drogas y minimizar los efectos colaterales, se ha aumentado una administración selectiva en tumores vía quimioembolización con



microesferas. Por otro lado, la hipertemia generada por algunos tumores cancerígenos estimulo la experimentación con polímeros termosensibles para el desarrollo de microcápsulas en los últimos años.

Una análogo leuprolide incluido en microesferas de dosificación mensual o trimestral se esta comercializando en Europa y Estados Unidos para tratamiento de cáncer de próstata y en Japón se estan probando productos que emitan una dosificación cada 180 días.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS.

La terapia de enfermedades infecciosas intracelulares generalmente obstaculizada por la dificultad de los fármacos para acceder a las células del huésped en concentraciones adecuadas que aseguren su efecto terapéutico.

Las células de los órganos involucrados en el sistema inmunológico tienen una gran capacidad fagocítica, y por ende, son blanco de acción perjudicial de estos parásitos. De igual forma, dado que las microesferas son un sistema particularizado son eficazmente captadas por lo que presentan un significativo potencial terapéutico en esta área.

ANTIPARASITARIOS.

Las microesferas de poliláctido-co-glicólido con Roxiteromisina han sido desarrolladas y propuestas para la profilaxis de la toxoplasmosis.

También se ha propuesto la administración de microesferas de almidón con contenido de Primaquina y Trimetroprim, con el propósito de aumentar la localización lisosomal del agente terapéutico y emplearlas para el tratamiento de parasitosis lisosomales.



ANTIBIÓTICOS.

La inclusión de Ciprofloxacina en microesferas es en la actualidad ampliamente estudiada. Su administración localizada, vía incorporación en microesferas de poliláctido-co-glicólido, a sido propuesta para el tratamiento de diálisis peritoneal ambulatoria continua.

Este hecho se fundamenta en la presencia de biofilms bacterianos en catéteres que ofrecen resistencia al tratamiento peritoneal con antibióticos; aún resultando eficaces in vitro no alcanza las concentraciones necesarias en el sitio de infección durante un tiempo suficiente.

La aplicación de microesferas con Tetraciclina, en el espacio entre la mucosa gingival y el diente, permite que el paciente reciba una sola dosis mensual de 15 mg de antibiótico. Por otro lado la administración localizada disminuye en los niveles sistémicos del fármaco y por ende, los efectos colaterales, y no constituye una técnica invasiva como es la aplicación directa al bolsillo periodontal, previa separación de la gingiva .

DROGAS ANTIINFLAMATORIAS.

Estudios in vitro fueron llevados a cabo para la inclusión de Dexametsona en microesferas con el objeto de ser aplicadas en el tratamiento de edema cerebral asociado a tumores.

También se a informado sobre el uso de Diclofenaco en microesferas de alginato, etil celulosa y celulosa acetobutirato, para el tratamiento por vía oral de proceso inflamatorios en ratas, dado que se reducen los efectos de irritación gástrica y se aumenta la vida media del fármaco.

La inclusión de hidrocortisona en microesfseras dio muy buenos resultados en el tratamiento de artritis reumatoide por administración intraarticular.



BRONCODILADORES.

La mayoría de los broncodilatadores empleados por inhalación tienen una vida media relativamente corta y requieren hasta más de seis dosis diarias. Por lo tanto, sería interesante el desarrollo de formulaciones de larga actividad para el tratamiento del asma y otras patologías pulmonares crónicas; de todas maneras las formulaciones de liberación sostenida, hasta el momento, se limitaron a formas de administración oral sin orientación a pulmón. Actualmente se están efectuando estudios in vivo de microesferas con Isoproterenol para ser administradas en forma de aerosol a través de las vías aéreas.

ANTIHIPERTENSIVOS.

El uso de bloqueadores de la entrada de calcio (dihidropiridinas) en el tratamiento de la hipertensión se ve limitado generalmente, por la rapidez, intensidad y brevedad del efecto vasodilatador.

Esta propiedad, especialmente en las fases tempranas del tratamiento, puede causar una rápida y pronunciada caída de la presión sanguínea a niveles en los que puede producirse isquemia cerebral iatrogénica fundamentalmente en pacientes mayores.

Se ha comprobado que las microesferas que contenían Isradipina exhiben una liberación retardada del fármaco con la consecuente disminución gradual de la presión sanguínea, evitando el efecto hipotensor inicial responsable de los efectos colaterales.

TERAPIA HORMONAL.

Es ampliamente conocido el papel de la Progesterona en la regulación del ciclo reproductivo y la infertilidad.

Cuando es necesaria su administración, el uso de la vía oral se ve limitado por poca



biodisponibilidad y la corta vida media (20 minutos.) además se emplea para el control reproductivo, lo cual implica aplicaciones diarias por un período de varias semanas con las consecuentes molestias para los pacientes. Por lo tanto, lograr el desarrollo de un sistema que permita controlar la liberación durante un lapso prolongado es una propuesta atractiva.

Se han formulado microesferas con un contenido de distintos esteroides tanto para el tratamiento de diferentes patologías como para su empleo como anticonceptivos: Noretisterona, progesterona, Norgestrel y Levonorgestrel.

También se reportaron datos de Testosterona en microesferas de poli(láctido-co-glicólido), para terapéutica de reemplazo androgénico en tratamiento de enfermedades hipogonadales y como anticonceptivos masculinos, combinando con análogos de la hormona liberadora de la gonadotropina.

HORMONAS PEPTÍDICAS.

Como ejemplo de este tipo de aplicación podemos mencionar dos sistemas constituidos por poli(láctido-co-glicólido) y Leuprolide, que se encuentran ya en el mercado; es un análogo de LHRH, útil en el tratamiento de enfermedades hormona-dependientes tales como tumores prostáticos y de mama, además de endometriosis.

ANTAGONISTAS NARCÓTICOS.

Dado que las dosis recibidas son una constante en los pacientes narcótico dependientes, muchos investigadores han trabajado para desarrollar un sistema de liberación sostenida para Naloxona (antagonista opiode), que prevenga la euforia en caso de que los pacientes reincidan en el consumo de narcóticos. Se ha desarrollado un sistema inyectable de poli(láctido-co-glicólido), con una liberación sostenida de naltrexona, durante 30 días.



TERAPIA DE REPLAZO DE NICOTINA.

Hay informes del desarrollo de una formulación de Nicotina en microesferas de dextrano, para uso intranasal, que ha probado ser efectiva tanto para reducir síntomas provenientes de la falta de nicotina como para aumentar el éxito en el abandono del cigarrillo.

TERAPIA OCULAR.

A pesar de que la pilocarpina es una droga de primera elección en el tratamiento de glaucoma, tiene el inconveniente de presentar una pobre biodisponibilidad y corta duración cuando es administrada en formulaciones de uso ocular convencionales. Se ha estudiado el efecto de la administración de pilocarpina en microesferas de polibutilcianoacrilato para el tratamiento de dicha patología, observándose una mayor duración del efecto reductor de la presión intraocular.

Además, se observó que la adherencia de las microesferas es la más pronunciada en la conjuntiva que en la córnea y más aún en ojos inflamados, propiedad que las hace interesantes para el transporte de fármacos antiinflamatorios.

FÁRMACOS QUE ACTÚAN SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO.

CARBAMAZEPINA:

Utilizada en la terapéutica de la epilepsia y neuralgia trigémina. Presenta una lenta e irregular absorción gastrointestinal y un T_{1/2} corto y variable, debido a la autoinducción de su metabolismo hepático. Por este motivo se ha propuesto su inclusión en microesferas de albúmina para administración nasal, de manera tal que se pueda sortear el problema de la inactivación hepática. De todas maneras no se ha llegado aún a su estudio in vivo.



SAVOXEPINA:

Varios estudios in vivo verificaron que microesferas permiten la liberación sostenida por más de una semana de este neuroléptico, obteniéndose niveles plasmáticos mayores cuando se administra en forma IV que con respecto a la IM.

TERAPIA GENÉTICA:

En la actualidad se están estudiando variadas técnicas para introducir genes en células, entre las cuales están los vectores vírales y los liposomas.

En la búsqueda de otros transportadores, también se están estudiando microesferas; los experimentos realizados hasta el momento sugieren que es un método factible, ya que se ha observado cierta eficiencia en la transposición de genes a algunos cultivos celulares.

Frente a la perspectiva de que en los próximos años, gracias a la biotecnología, se podrán producir diversas vacunas por síntesis peptídica y DNA recombinante, y teniendo en cuenta que estos productos son pobremente inmunogénicos, se plantea la necesidad de utilizar fuertes adyuvantes para lograr programas de inmunización masiva efectivos y económicamente factibles.

También debe considerarse que la prevención sería más efectiva si se pudiera administrar una dosis única, y mejoraría aún más si pudiera realizarse por vía oral, de manera que se supriman los riesgos que implica la manipulación de agujas y jeringas.

La producción de vacunas termoestables, que necesiten una cadena de frío, también es un factor a considerar. Pueden emplearse exitosamente nanopartículas de polialquiloacrilato como adyuvantes para numerosas vacunas.

La polimerización de acrilatos en presencia de antígenos debe realizarse con métodos que no destruyan el mismo, como por ejemplo radiación gamma; también el antígeno puede ser absorbido a microesferas vacías.



Se han informado resultados de experimentos realizados con microesferas de poli-(anhidrido-comida) combinadas con L-tirosina, de conocida capacidad adyuvante, para mejorar vacunas probablemente inmunogénicas. Se observó que al degradarse el polímero, vacuna y adyuvante se liberan simultáneamente, lo que lleva a un aumento del título de anticuerpos y a una mayor permanencia de los mismos.

Existen también informes sobre el uso de microesferas de poli(láctido-co-glicólido) como transportadores de antígenos peptídicos o proteínicos para administración oral en ratones.

Contra el tétanos se están efectuando estudios in vivo en animales, empleando microesferas administradas por distintas vías de administración: oral, nasal e intramuscular.

APLICACIONES EN DIAGNÓSTICO.

Se han desarrollado microesferas de poliestireno para absorber IgG de soluciones, para luego cuantificarla por un procedimiento de antiglobulinas unidas a enzimas.

En síntesis, el éxito terapéutico de los sistemas transportadores de fármacos depende, fundamentalmente, de su correcto diseño para un tratamiento determinado. A tal efecto, es imprescindible conocer las propiedades fisicoquímicas del sistema, las de los fármacos transportados, el comportamiento farmacocinético del complejo y un sinnúmero de variables relacionadas con la actividad biológica del mismo.

Si bien las microesferas no pueden ser consideradas a la luz de los conocimientos actuales, como un sistema ideal para vehiculizar fármacos en un sentido amplio del concepto, su versatilidad les confiere una potencialidad poco común dentro del área de sistemas terapéuticos.

Las evidencias experimentales aportadas sustentan la aplicación de las microesferas en diversos campos de la medicina humana y veterinaria, tanto terapéutico como diagnóstico, tal cual se ha descrito en el presente trabajo.



Capítulo V

Formulación



PRINCIPIO ACTIVO

METRONIDAZOL

2-Metil-5nitro-1H-imidazol-1-etanol

2-Metil-5-nitroimidazol-1-etanol [443-48-1] C₆H₉N₃O₃

Preparación

Se condensa 2-metil-5nitroimidazol con clorohidrina de etileno calentando con un gran exceso de la clorohidrina. Luego de retirar la clorohidrina excedente, el residuo se extrae con agua y el extracto se alcaliniza y se extrae con cloroformo. La evaporación del cloroformo rinde el metronidazol crudo que se recristaliza a partir de acetato de etilo.

Descripción

Cristales o polvo cristalino blanco a amarillo pálido, inodoro, estable al aire, que se oscurece por exposición a la luz y funde entre 159 y 163°C

Solubilidad

Escasamente soluble en agua, alcohol y cloroformo y muy poco soluble en éter.

Usos

El metronidazol es bactericida para microorganismos anaerobios y microaerófilos, incluso Bacteriodes y Clostridium, Endolimax nana, Entamoeba histolytica, Fusobacterium vincentii, Gardnerella vaginalis, Gardia lamblia, Peptococcus, Peptostreptococcus y Trichomonas vaginalis. Estos microorganismos reducen el grupo nitro y generan metabolitos que inhiben la síntesis de DNA. Desde mucho tiempo el metronidazol ha sido la droga de elección en el tratamiento de la tricomoniasis y, en época más reciente, en combinación con el yodoquinol para el tratamiento de la amibiasis sintomática (excepto del encéfalo). Como se absorbe bien por vía oral, a veces las concentraciones en el intestino grueso no alcanza para erradicar las amebas, de modo que se lo combina con yodoquinol y se obtiene así una



combinación de primera elección. También es la droga de elección en el tratamiento de la vaginitis por Gardnerella. Es la droga alternativa para tratar la giardiasis (aunque algunas autoridades la consideran la droga de primera elección) y la infección por la filaria de Medina (Dracunculus). En la actualidad esta droga es de interés en el tratamiento y profilaxis de infecciones causadas por bacterias anaerobias (en especial *B. fragilis*). También se informó que el metronidazol es útil en la enfermedad de Crohn. La droga sensibiliza a las células tumorales hipóxicas para la radiación y se emplea como coadyuvante de la radioterapia.

Los efectos adversos más comunes son náuseas, diarrea, anorexia, malestar epigástrico y calambres abdominales. Son bastante frecuentes el sabor desagradable, vómitos, lengua hirsuta y estomatitis. En ocasiones ocurre urticaria, prurito, sonrojos, disuria, cistitis, sequedad bucal, sequedad vulvar y vaginal, sensación de presión en la pelvis, quemazón en la vagina, erupciones, vértigo, cefalea, adormecimiento, parestesias e insomnio. La incoordinación y la ataxia son raras. A veces ocurre una sobreproliferación repentina de monillas. En ocasiones la orina adquiere un color oscuro. Durante el tratamiento con metronidazol el paciente debe abstenerse de beber alcohol porque el metronidazol produce un efecto similar al del disulfiram. Como ocurre neutropenia, hay que hacer un recuento sanguíneo, en particular antes de emprender la segunda serie terapéutica con la droga. En pacientes con discrasias sanguíneas se debe obrar con suma cautela. No se debe usar metronidazol en pacientes con enfermedad del sistema nervioso central. Se comprobó que la droga es cancerígena en ratones y ratas, y también mutágena. En la orina de pacientes tratados se encontraron sustancias que son mutágenas en la prueba de Ames. El metronidazol se utilizó durante el embarazo sin consecuencias, pero conviene abstenerse de usarlo en embarazadas, si es posible.

El metronidazol suele absorberse en un 80% por vía oral, pero en algunos pacientes la absorción es baja. Con la orina se excretan droga intacta y sus metabolitos. La vida media es unas 6 a 12 horas inhibe la oxidación de la warfarina.



FORMADORES DE PELÍCULA

ALGINATO DE SODIO

Sal sódica del ácido algínico, Algina, Manucol, Norgine, Kelgin (Kelco).

Alginato de sodio [9005-38-3] (peso molecular medio equivalente 220), producto hidrocarbonado purificado que se extrae de las algas pardas con álcali diluido. Consiste en particular en la sal sódica del ácido algínico, ácido poliurónico constituido por residuos de ácido beta-D-manurónico enlazados entre sí de modo que el grupo carboxilo de cada unidad esta libre, mientras que el grupo aldehído se halla protegido por un enlace glucosídico

Descripción

polvo grueso o fino casi inodoro e insípido de color blanco amarillento.

Solubilidad.

Se disuelve en agua, formando una solución viscosa, insoluble en alcohol y en soluciones hidroalcohólicas en que el contenido de alcohol es mayor de un 30% en peso, insoluble en cloroformo, éter y ácidos cuando el pH de la solución desciende por debajo de 3, más o menos.

Usos.

Agente espesante y emulsificante. Esta propiedad lo torna útil en una variedad de aplicaciones. Por ejemplo, se lo emplea para impartir lisura y cuerpo a las cremas heladas y para prevenir la formación de partículas de hielo en ellas.



ETILCELULOSA

Eter etílico de celulosa [9004-57-3], éter etílico de celulosa que contiene el 44 a 51% de grupos etoxi. El grado de viscosidad mediana contiene menos del 46.5% de grupos etoxi y el de viscosidad estándar el 46.5% o más de grupos etoxi.

Preparación.

Haciendo reaccionar cloruro de etilo o sulfato de etilo. El éter metílico de celulosa así formado se coagula agregando metanol u otro agente apropiado y se centrifuga. Como la celulosa tiene 3 grupos hidróxilo por cada residuo de glucosa, se pueden hacer varias metilcelulosas que varían entre otras propiedades, en cuanto a solubilidad y viscosidad.

Descripción

Polvo blanco a abte cloruro que fluye libremente y forma películas con un Índice de refracción de 1,47 más o menos, las suspensiones son neutras al tornasol.

Solubilidad

El tipo mediano es libremente soluble en tetrahidrofurano, acetato de metilo, cloroformo y mezclas de hidrocarburos aromáticos con alcohol; el tipo estándar es libremente soluble en alcohol, metanol, tolueno, cloroformo y acetato de etilo; ambos tipos son insolubles en agua, glicerina y propilenglicol.

Usos.

Recursos farmacéutico como fijador de tabletas y para revestimiento de tabletas y partículas de fármacos.

TENSOACTIVOS

POLISORBATOS

Esteres de sorbitán con derivados de poli(oxi-1.2-etanedil); Monitans (Ives-Cameron); Sorlates (Abbou); Tweens (ICI Amercas)

Esteres de sorbitán, derivados del polioxietileno; ésteres de ácidos grasos de sorbitol y sus anhídridos, copolimerizados con una cantidad variable de moles de óxido de etileno. La NF reconoce: polisorbato 20 (estructura que se ilustra anteriormente), que es un éster laurato; polisorbato 40 que es un éster palmiotato; polisorbato 60 que es un éster estearato y palmitato; polisorbato 80 que es un éster oleato.

Preparación

Estos importantes tensoactivos no iónicos se preparan a partir del sorbitol mediante:

- 1) Eliminación de sorbitán formador de agua (anhídrido cíclico del sorbitol),
- 2) Esterificación parcial con un ácido graso como el oleico o esteárico, para obtener un éster de hexitán que se conoce en el comercio como Span, y
- 3) Adición química de óxido de etileno para producir un Tween (el derivado polioxietilénico).

Descripción.

Polisorbato 80: líquido oleoso de color limón a ámbar que tiene un tenue olor característico y un sabor caliente y un tanto amargo, densidad 1.07 a 1.09; pH (solución acuosa 1:20) entre 6 y 8.

Solubilidad

Polisorbato 80: muy soluble en agua, en la que produce una solución inodora, incolora, soluble en alcohol, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, acetato de etilo, metanol y tolueno; insoluble en aceite mineral.

**Usos.**

Por sus características hidrófilas y liófilas estos tensoactivos no iónicos son muy útiles como agentes emulsificantes para formar emulsiones ac/ag en productos farmacéuticos, cosméticos y otros. El polisorbato 80 es un componente de ungüento y solución de alquitrán de hulla.



SOLVENTES

ALCOHOL ETÍLICO

Etanol; Spiritus vini rectificatus; S.V.R.; Espiritu de vino; Metilcarbinol

Alcohol etílico [64-17-5]; contiene 92.3 a 93.8% en peso (94.9 a 96% en volumen) a 15.56 grados de C₂H₅=H (46.07=).

Preparación

Desde hace siglos se ha ido preparando alcohol mediante fermentación de ciertos hidratos de carbono en presencia de cimbra, enzima que existe en las células de la levadura. Los materiales utilizables que contienen hidratos de carbono melasa, caña de azúcar, jugos de frutas, maíz, cebada, trigo, papa, madera y licores de sulfito de desecho. Como la levadura sólo fermenta a la D-glucosa, D-fructosa, D-manosa y D-galactosa, es esencial que a los hidratos de carbono más complejos, como almidón, se los convierta en uno o más de estos azúcares simples para que se los pueda fermentar. Esto se cumple de diversas maneras, por lo general mediante hidrólisis catalizada por enzimas ácidos.

La reacción neta que ocurre cuando una hexosa-glucosa por ejemplo, se fermenta al alcohol, puede representarse así;



Pero el mecanismo del proceso es muy complejo. El líquido fermentado, que contiene un 15% de alcohol, se destila para obtener un producto que contiene un 15% de alcohol, se destila para obtener un producto que contiene el 94.9% de C₂H₅OH en volumen. Para obtener alcohol absoluto el 95% del producto se deshidrata mediante diversos procesos.

También se puede producir alcohol hidratando el etileno, el cual existe en abundancia en los gases santorales y de coque, en los gases de desecho de la industria del y de otras



fuentes. En otras síntesis se hidrata catalíticamente acetileno a acetaldehído, al que entonces se hidrogena catalíticamente a alcohol etílico.

Descripción.

líquido transparente, incoloro, móvil y volátil de olor escaso pero característico y sabor quemante que hierve a 78 grados pero se volatiliza incluso a temperatura baja y es inflamable; el alcohol puro es neutro para todos los indicadores; densidad a 15,56 grados (patrón de temperatura del gobierno de E.E.U.U. para el alcohol) no mayor de 0,816, lo cual indica que no contiene menos del 92.3% de C_2H_5OH en peso no menos del 94.9% en volumen.

Solubilidad

Miscible con agua, acetona, cloroformo, éter y muchos disolventes orgánicos.

Incompatibilidades

El alcohol y los preparados que contienen un alto porcentaje de alcohol precipitan a muchas sales inorgánicas que están en solución acuosa. La acacia suele precipitar en los medios hidroalcohólicos cuando el contenido de alcohol es mayor de un 35%.

Los agentes oxidantes fuertes, como cloro, ácido nítrico, permanganato o cromato en solución ácida, reaccionan, en algunos casos con violencia, con el alcohol, produciendo productos de oxidación.

Usos

En farmacia, principalmente como disolvente. También se lo emplea como punto de partida en muchos compuestos importantes como éter, cloroformo, etc. Además el alcohol se utiliza como combustible, en particular en forma desnaturalizada.

Como el alcohol es un depresor del sistema nervioso central, se administra para sedación preoperatoria y postoperatoria en pacientes en los cuales otras medidas son ineficaces o están contraindicadas. El uso intravenoso del alcohol es un procedimiento especializado que sólo debe realizarlo una persona experimentada en la técnica.



Los alcohólicos usan y abusan del alcohol como sedante, pero no tiene ninguna aplicación médica aprobada para este fin. Además el alcohol potencia los efectos sobre SNC de numerosas drogas sedantes y depresoras. En consecuencia no lo deben tomar pacientes con ciertas drogas prescritas o de venta libre. A menudo se inyectan grandes concentraciones de alcohol en nervios y ganglios para disminuir el dolor, lo cual se consigue causando degeneración del nervio.

ACETONA

2-Propanona; Dimetil cetona; B-Cetopropano

CH₃COCH₃

Acetona [67-64-1] C₃H₆O (58,08).

Advertencia: la acetona es muy inflamable. No se la debe usar donde pueda entrar en ignición.

Preparación.

Antes se la obtenía con exclusividad de la destilación destructiva de la madera. El destilado, consistente en su mayor parte en metanol, ácido acético y acetona, se neutralizaba con cal y la acetona se separaba del alcohol metílico mediante destilación fraccionada. También se obtenían cantidades adicionales de acetona mediante pirólisis del acetato de calcio formado al neutralizar el destilado.

En la actualidad la acetona se obtiene principalmente como subproducto de la industria del alcohol butílico. Este alcohol se forma en la fermentación de hidratos de carbono como almidón de maíz, melaza, etc., por acción de la bacteria *Clostridium acetobutylicum* (fermentación de Weizmann) y con este proceso uno de los productos que siempre se forma es acetona. también se la obtiene mediante oxidación catalítica del alcohol isopropílico, que se prepara a partir del propileno obteniendo del "cracking" del petróleo crudo.

**Descripción**

Líquido transparente, incoloro, móvil, volátil e inflamable que tiene un olor característico; densidad no mayor de 0,789; destila entre 55.5 y 57 grados, congela a unos 95 grados y su solución acuosa es neutral al tornasol.

Solubilidad

Miscible con agua, alcohol, éter, cloroformo y la mayoría de los volátiles.

Usos

Como antiséptico en concentraciones mayores del 80%. En combinación con alcohol se la emplea en una solución de limpieza antiséptica. Se utiliza como menstruo en la preparación de oleorresinas, en lugar del éter. Se la usa como disolvente para cuerpos grasos, resinas, piroxilina, mercuriales, etc., y también en la elaboración de muchos compuestos orgánicos como cloroformo, clorobutanol y ácido ascórbico



Capítulo VI

Procedimientos estándar de manufactura

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 1 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>OBJETIVO</p> <p>Al finalizar la práctica, los alumnos describirán la metodología a seguir al elaborar microcápsulas, así como los métodos de caracterización de las mismas, que permitan determinar el proceso más adecuado para la fabricación de estas.</p> <p>INTRODUCCIÓN.</p> <p>La microencapsulación puede ser definida como el proceso de recubrimiento de pequeñas partículas sólidas o gotas de líquido con un material formador de película.</p> <p>El núcleo o material encapsulado puede estar compuesto por uno o más fármacos, mientras que la cubierta o pared esta formada por un material polimérico natural o sintético, ceras o ácidos grasos y puede contener colorantes, aromatizantes o saborizantes.</p> <p>VENTAJAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Cambiar las propiedades fisicoquímicas de las sustancias. • Mejorar las características organolépticas de los materiales. • Transformar los líquidos en sólidos. • Mejorar la estabilidad de la sustancias. • Mezclar productos incompatibles dentro de una misma formulación. • Disminuir la toxicidad de los productos. • Variar la liberación de los fármacos. • Controlar la liberación de los principios activos. <p>DESVENTAJAS:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Requiere de mucho tiempo y trabajo experimental para obtener resultados consistentes. • Es necesario cierta habilidad y experiencia en el manejo de los equipos y de los procedimientos a seguir • En ocasiones se requiere de equipo y reactivos muy específicos para este tipo de procesos, los que resultan ser caros. 				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 2 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>MÉTODOS DE PREPARACIÓN</p> <p>Los métodos varían en función de los materiales a utilizar y pueden ser:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Polimerización • Policondensación • Coacervación - separación de fases • Gelación • Desolvatación • Proceso Wurster • Recubrimiento en bombo • Centrifugación multihorificio • Secado por atomización • Atomización congelante • Evaporación de solventes • Extrusión • Atracción electrostática <p>El producto terminado debe ser caracterizado mediante las siguientes pruebas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Aspecto (color, forma y textura de la superficie) • Tamaño de partícula • Peso • Contenido de fármaco • Forma de liberación • Tiempo de liberación • Propiedades reológicas 				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA																															
			Peo.: TFSE-006	Pag. 3 de 13																														
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996																															
			Sustituye a: Nueva																															
<p>1. <i>Tamaño estándar del lote:</i> 8g.</p> <p>2. <i>Descripción:</i> partículas esféricas o alargadas de color pardo, con un tamaño aproximado de 1.00 - 1.8 mm.</p> <p>3. <i>Formulación</i></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin: 10px 0;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center; padding: 5px;">COMPONENTE</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">FORMULACION 1</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">FORMULACIÓN 2</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">FORMULACIÓN 3</th> <th style="text-align: center; padding: 5px;">FORMULACION 4</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="padding: 5px;">Metronidazol F.N.E.U.M.</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5 g</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Alginato de sodio F.N.E.U.M.</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">1.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">3.0 g</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Cloruro de Calcio dihidratado F.N.E.U.M.*</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">25.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">25.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">25.0 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">5.0 g</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Tween 80</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0.75 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0.75 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0.75 g</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">0.75 g</td> </tr> <tr> <td style="padding: 5px;">Etanol</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">150 ml</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">150 ml</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">150 ml.</td> <td style="text-align: center; padding: 5px;">150 ml.</td> </tr> </tbody> </table> <p style="font-size: small; margin-left: 20px;">* La cantidad requerida está reportada en base a la sal anhidra.</p> <p>4. <i>Material y equipo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Balanza analítica: Sartorius, Oterling NA-164 • Parrilla eléctrica con agitación magnética • Barra magnética • Horno para secado • Termómetro (-20 a 150 °C) • Mortero con pistilo • Agitador de vidrio • Espátula de acero inoxidable con mango de madera • Probeta de 100ml. • Matraz aforado de 500 ml. • Vaso de precipitados de 1000 ml. • Vaso de precipitados de 250 ml. • Pipeta graduada de 5 ml. • Vidrio de reloj 					COMPONENTE	FORMULACION 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3	FORMULACION 4	Metronidazol F.N.E.U.M.	5 g	5 g	5 g	5 g	Alginato de sodio F.N.E.U.M.	1.0 g	5.0 g	3.0 g	3.0 g	Cloruro de Calcio dihidratado F.N.E.U.M.*	25.0 g	25.0 g	25.0 g	5.0 g	Tween 80	0.75 g	0.75 g	0.75 g	0.75 g	Etanol	150 ml	150 ml	150 ml.	150 ml.
COMPONENTE	FORMULACION 1	FORMULACIÓN 2	FORMULACIÓN 3	FORMULACION 4																														
Metronidazol F.N.E.U.M.	5 g	5 g	5 g	5 g																														
Alginato de sodio F.N.E.U.M.	1.0 g	5.0 g	3.0 g	3.0 g																														
Cloruro de Calcio dihidratado F.N.E.U.M.*	25.0 g	25.0 g	25.0 g	5.0 g																														
Tween 80	0.75 g	0.75 g	0.75 g	0.75 g																														
Etanol	150 ml	150 ml	150 ml.	150 ml.																														

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 4 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>5. Seguridad:</p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de microcápsulas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p> <p>6. Procedimiento</p> <p>6.1 Surtido y pesado de materias primas.</p> <p>a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas asignada.</p> <p>b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas.</p> <p>c) Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas.</p> <p>d) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas.</p> <p>e) Identificar cada una de las materias primas pesadas.</p> <p>f) Trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignada.</p> <p>g) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido.</p> <p>6.2 Manufactura del granel</p> <p>a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo asignado.</p> <p>b) Identificar el cubículo asignado</p> <p>c) Preparar la solución acuosa de CaCl_2. Diluir el Cloruro de calcio en un poco de agua destilada transferir esta solución a un matraz aforado de 500 ml. y aforar con agua destilada</p> <p>d) Preparar la suspensión: En el mortero mezclar con metronidazol, alginato de sodio y tween 80., adicionar lentamente con agitación 150 ml. de agua destilada hasta formar una suspensión libre de grumos.</p>				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA
			Peo.: TFSE-006 Pag. 5 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996
			Sustituye a: Nueva
<p><i>6.3 Elaboración de las microcápsulas</i></p> <p>a) Colocar la solución de CaCl_2 en un vaso de precipitados de 1000 ml. y mantener en agitación.</p> <p>b) Homogeneizar la suspensión con el pistilo</p> <p>c) Tomar alícuotas de la suspensión y gotear lentamente en la solución de CaCl_2</p> <p>d) Mantener en agitación 30 minutos.</p> <p>e) Decantar la solución acuosa</p> <p>f) Hacer tres lavados con 150 ml. de agua destilada cada uno. Colocar la primera porción de agua en el vaso que contiene las microesferas, agitar con el agitador magnético por espacio de tres minutos y decantar el agua de lavado; proceder igual con los otros lavados.</p> <p>g) Adicionar 150 ml. de etanol y mantener en agitación por 15 minutos</p> <p>h) Decantar el sobrenadante</p> <p>i) Colocar las esferas en un vidrio de reloj y secar en el horno a 60°C aproximadamente 1 hora 30 minutos.</p> <p>j) Pesarse el producto terminado</p> <p>k) Al finalizar el proceso de manufactura de las microcápsulas verifique el orden y la limpieza del cubículo y el equipo utilizado.</p> <p>l) Registre en las bitácoras de cubículos y maquinaria la información solicitada.</p> <p><i>Conciliación final</i></p> <p>Formulación 1</p> <p>Peso teórico de microcápsulas: <u> + 0.072 </u> (1)</p> <p>Peso obtenido de microcápsulas: <u> </u> gramos(2)</p> <p>Merma en el proceso: <u> </u> gramos</p> <p>Rendimiento final: $\frac{\text{microcápsulas obtenidas}}{\text{microcápsulas teóricas}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}} \%$</p> <p>Formulación 2</p> <p>Peso teórico de microcápsulas: <u> + 0.36 </u> (1)</p> <p>Peso obtenido de microcápsulas: <u> </u> gramos(2)</p> <p>Merma en el proceso: <u> </u> gramos</p>			

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 6 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	

Rendimiento final: $\frac{\text{microcápsulas obtenidas}}{\text{microcápsulas teóricas}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}} \%$

Formulación 3 y 4

Peso teórico de microcápsulas: $\underline{\hspace{1cm}} + 0.216 _ (1)$

Peso obtenido de microcápsulas: $\underline{\hspace{1cm}} \text{ gramos}(2)$

Mermas en el proceso: $\underline{\hspace{1cm}} \text{ gramos}$

Rendimiento final: $\frac{\text{microcápsulas obtenidas}}{\text{microcápsulas teóricas}} \times 100 = \underline{\hspace{2cm}} \%$

Observaciones: _____

Comentarios finales

La reacción de Ión - Calcio - alginato puede ser considerada de la siguiente forma:

$$2 \text{ Na (Alginato) + Ca}^{2+} \rightleftharpoons \text{Ca (alginato) + 2Na}^+$$

Estequiométricamente, 7.2% de Calcio (basado en el peso de alginato de sodio es requerido para realizar una solución completa).

7. Metodología de los ensayos a realizar al producto terminado.

Aspecto: El ensayo consiste en observar el aspecto final de las microcápsulas obtenidas, para ello se coloca una muestra de cada una de las formulaciones obtenidas en un portaobjetos y

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 7 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>se observa al microscopio (10x) la forma, color y textura de su superficie, cuyo resultado debe ser:</p> <p>Formulación 1 Color: amarillo Forma: irregular (aspecto de telaraña) Superficie: lisa, con diferentes espesores en cubierta</p> <p>Formulación 2 Color: pardo Forma: ovalada Superficie: irregular y porosa con zonas de color más intenso</p> <p>Formulación 3 Color: pardo Forma: ovalada Superficie: irregular y rugosa</p> <p>Formulación 4 Color: pardo Forma: ovalada Superficie: irregular y porosa</p> <p>Tamaño de partícula: El ensayo consiste en determinar el diámetro promedio de las partículas mediante un tamizaje, utilizando mallas 8, 12, 16 y 20, las cuales se ordenan de menor a mayor haciendo pasar a través de las mismas la masa de sólidos obtenidos., pasando el contenido de sólidos retenido en cada malla y determinando el porcentaje que representa cada una de la masa de partida.</p>				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: GELACIÓN			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 8 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>El calculo del diámetro promedio se realiza según la siguiente formula:</p> $\bar{d} = \frac{(x1 - X2) m}{Mr}$ <p>X1 = Diámetro del tamiz que deja pasar la masa X2 = Diámetro del tamiza que retiene la masa m = masa retenida Mr = Masa total recuperada al finalizar el proceso</p> <p><i>Observaciones:</i> De acuerdo a las características del producto final de la formulación 1, éste no puede ser tamizado.</p>				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: EVAPORACIÓN DE SOLVENTES			PEO DE MANUFACTURA															
			Pro.: TFSE-006	Pag. 9 de 13														
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996															
			Sustituye a: Nueva															
<p>1. <i>Tamaño estándar del lote:</i> 4.5 g</p> <p>2. <i>Descripción:</i> partículas esféricas, ovaladas o alargadas de color beige, con un tamaño aproximado de 0.6 - 1.3 mm.</p> <p>3. <i>Formulación</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>COMPONENTE</th> <th>P/A 4.5 g</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Metronidazol F.N.E.U.M.</td> <td>3 g</td> </tr> <tr> <td>Etil celulosa F.N.E.U.M.</td> <td>1 g</td> </tr> <tr> <td>Acetona</td> <td>10 ml.</td> </tr> <tr> <td>Vaselina líquida</td> <td>100 ml.</td> </tr> <tr> <td>Span 80</td> <td>0.25 ml.</td> </tr> <tr> <td>n- Hexano</td> <td>30 ml.</td> </tr> </tbody> </table> <p>4. <i>Material y equipo:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Balanza analítica: Sartorius, Oterling NA-164 • Horno para secado • Agitador eléctrico de propela • Espátula de acero inoxidable con mango de madera • Termómetro (-20 a 150 °C) • Agitador de vidrio • Probeta de 100 ml. • Probeta de 10 ml. • Vaso de precipitados de 50 ml. • Vaso de precipitados de 250 ml. • Pipeta graduada de 5 ml. • Vidrio de reloj 					COMPONENTE	P/A 4.5 g	Metronidazol F.N.E.U.M.	3 g	Etil celulosa F.N.E.U.M.	1 g	Acetona	10 ml.	Vaselina líquida	100 ml.	Span 80	0.25 ml.	n- Hexano	30 ml.
COMPONENTE	P/A 4.5 g																	
Metronidazol F.N.E.U.M.	3 g																	
Etil celulosa F.N.E.U.M.	1 g																	
Acetona	10 ml.																	
Vaselina líquida	100 ml.																	
Span 80	0.25 ml.																	
n- Hexano	30 ml.																	

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: EVAPORACIÓN DE SOLVENTES			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 10 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p><i>5. Seguridad:</i></p> <p>El personal involucrado en la manufactura y control de microcápsulas debe portar bata blanca, limpia, en buen estado, cerrada (abotonada), cofia (cubrepelo), cubrebocas y guantes de cirujano en buen estado. No debe portar ningún tipo de joyería o maquillaje (esto incluye barniz para uñas).</p> <p>El personal que opere los equipos requeridos en este proceso, deberá observar cuidadosamente las instrucciones e indicaciones de seguridad del equipo y las señaladas por el profesor.</p> <p><i>6. Procedimiento</i></p> <p><i>6.1 Surtido y pesado de materias primas.</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesas asignada. b) Verificar la identidad de cada uno de los contenedores de las materias requeridas. c) Verificar que las materias primas que va a emplear estén aprobadas. d) Verificar la pesada de cada una de las materias primas requeridas. e) Identificar cada una de las materias primas pesadas. f) trasladar las materias primas una vez que han sido verificadas al cubículo de manufactura asignada. g) Verificar el orden y la limpieza de la central de pesadas una vez terminado el proceso de pesado y surtido. <p><i>6.2 Manufactura del granel</i></p> <ol style="list-style-type: none"> a) Verificar el orden y la limpieza del cubículo y del equipo asignado. b) Identificar el cubículo asignado c) Preparar la solución etilcelulosa en acetona en un vaso de precipitado de 50 ml. Evitar la evaporación del solvente d) Colocar toda la vasellina líquida en un vaso de precipitados de 250 ml. y gotear todo el Span. e) Mantener la mezcla anterior en agitación. En la <i>posición cero</i> del agitador de propela. 				

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

PEO DE MANUFACTURA			
MÉTODO: EVAPORACIÓN DE SOLVENTES	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 50%;">Peo.: TFSE-006</td> <td style="width: 50%;">Pag. 11 de 13</td> </tr> </table>	Peo.: TFSE-006	Pag. 11 de 13
Peo.: TFSE-006	Pag. 11 de 13		
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996 Sustituye a: Nueva

f) Suspender en la vaselina líquida el metronidazol, sin detener la agitación.

g) Gotear lentamente la solución de etilcelulosa sobre la suspensión anterior.

h) Mantener en agitación durante 1 hora

Ensayo I: *en posición cero* del agitador de propela.

Ensayo II: *en posición 1* del agitador de propela.

Ensayo III: *en posición 2* del agitador de propela.

i) Detener la agitación y dejar sedimentar los sólidos formados

j) Decantar el sobrante y lavar con tres porciones (10 ml. cada una) de n - Hexano

k) Colocarlas en un vidrio de reloj y secar en un horno de 60 °C durante 1 hora.

l) Pesar el producto terminado

ll) Al finalizar el proceso de manufactura de las microcápsulas verifique el orden y limpieza del cubículo y el equipo utilizado.

m) Registre en las bitácoras de cubículos y maquinaria la información solicitada.

Conciliación final.

Peso teórico de microcápsulas: _____ (1)

Peso obtenido de microcápsulas: _____ gramos(2)

Mermas en el proceso: _____ gramos

Rendimiento final: $\frac{\text{microcápsulas obtenidas}}{\text{microcápsulas teóricas}} \times 100 = \text{_____} \%$

Observaciones: _____

Comentarios finales

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: EVAPORACIÓN DE SOLVENTES			PEO DE MANUFACTURA
			Peo.: TFSE-006 Pag. 12 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alcizar	En vigor: Junio de 1996
			Sustituye a: Nueva
<p><i>7.-Metodología de los ensayos a realizar al producto terminado.</i></p> <p>Aspecto: El ensayo consiste en observar el aspecto final de las microcápsulas obtenidas, para ello se coloca una muestra de cada uno de los ensayos en un portaobjetos y se observa al microscopio (10x) la toma, color y textura de su superficie, cuyo resultado debe ser:</p> <p>Ensayo I Color: beige Forma: ovalada Superficie: irregular, rugosa y porosa</p> <p>Ensayo II Color: beige Forma: esférica y ovalada Superficie: irregular, lisa y porosa</p> <p>Ensayo III Color: beige Forma: alargada Superficie: irregular, lisa y porosa</p> <p>Tamaño de partícula: El ensayo consiste en determinar el diámetro promedio de las partículas mediante un tamizaje, utilizando mallas 12, 16, 20, 30, 35 y 40 las cuales se ordenan de menor a mayor haciendo pasar a través de las mismas la masa de sólidos obtenidos., pasando el contenido de sólidos retenido en cada malla y determinando el porcentaje que representa cada una de la masa de partida.</p>			

MICROCÁPSULAS DE METRONIDAZOL

MÉTODO: EVAPORACIÓN DE SOLVENTES			PEO DE MANUFACTURA	
			Peo.: TFSE-006	Pag. 13 de 13
Escrita por: Olga Ponce Peña	Revisada por: Irela Pérez Sánchez	Aprobado por: Q.F.B. Ma. Socorro Alpizar	En vigor: Junio de 1996	
			Sustituye a: Nueva	
<p>El calculo del diámetro promedio se realiza según la siguiente formula:</p> $d = \frac{(x1 - X2) m}{Mr}$ <p>X1 = Diámetro del tamiz que deja pasar la masa X2 = Diámetro del tamiza que retiene la masa m = masa retenida Mr = Masa total recuperada al finalizar el proceso</p> <p>Observaciones: De acuerdo a las características del producto final de la formulación 1, éste no puede ser tamizado.</p>				



Capítulo VII

Resultados

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

PROCESO DE GELACIÓN.

Fabricación de microcápsulas: se fabricaron 10 lotes piloto de cada una de las formulaciones con el fin de comprobar la repetibilidad de las características en cada uno de los procesos diseñados. El tamaño de los lotes piloto fue de 2 gramos para los 5 primeros lotes y de 10 gramos para los 5 lotes restantes.

Reportándose el valor promedio de cada una de las determinaciones efectuadas a los 5 últimos lotes.

7.1 Resultado de las características morfológicas de cada uno de los lotes observados en el microscopio óptico (10x)

Ensayo		Forma	Aspecto
1	Húmedas	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa e irregular. • Presencia de cristales en su interior. • Blandas y de color translúcido, beige.
	Secas	irregular (enrejado)	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa, varía el espesor en diferentes zonas • Presencia de cristales • Color amarillo
2	Húmedas	redonda	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa y regular • Presencia de cristales en su interior • Color translúcido, beige.
	Secas	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie irregular y porosa, con abultamientos de color amarillo intenso en diferentes zonas • Presencia de cristales en su interior • Color pardo oscuro
3	Húmedas	redonda	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa en los bordes • Presencia de cristales en su interior • Aspecto transparente y brillante, color beige
	Secas	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie irregular y rugosa • Presencia de cristales en su interior • Color pardo
4	Húmedas	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa en los bordes y plegada en el centro • Presencia en su interior de líquido, cristales y son blandas • Color translúcido beige
	Secas	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie irregular y porosa • Color pardo

7.2 Resultado de la evaluación del contenido de agua en las microcápsulas.

Formulación	Pérdida de H ₂ O en el secado		Húmedad residual	
	(%)	(S)	(%)	(S)
1	94.636	0.291	5.000	—
2	91.300	0.219	1.400	0.424
3	91.853	0.634	1.550	0.320
4	94.664	0.206	1.770	0.443

7.3 Distribución del tamaño de partícula.

Diámetro del tamiz (mm)	% retenido		
	Formulación 2	Formulación 3	Formulación 4
2.380	---	---	---
1.680	35.048	46.829	17.090
1.190	62.525	49.541	46.675
0.840	1.427	1.066	31.694
0.000	0.254	0.804	3.173
Diámetro promedio (mm)	1.633	1.705	1.370
desviación estándar	0.014	0.007	0.007



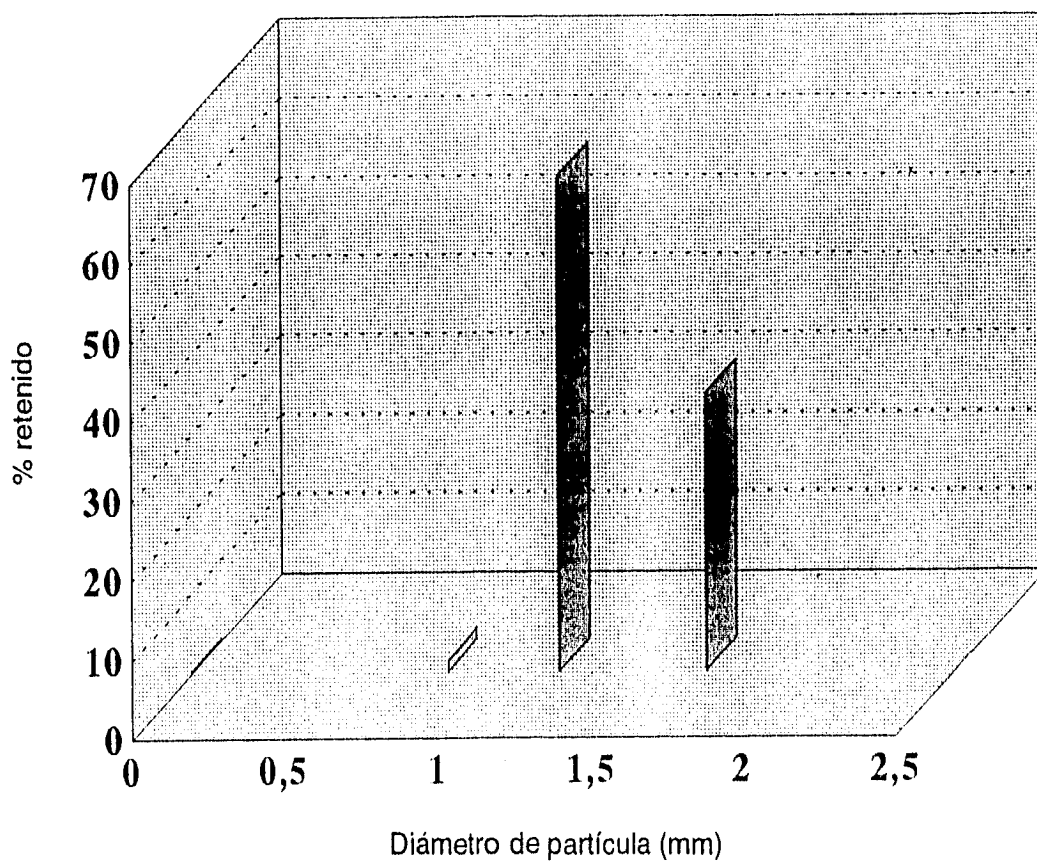
7.4 Rendimiento del proceso

Formulación	rendimiento %	
	promedio	desviación estándar
1	53.340	1.432
2	77.074	1.628
3	89.823	0.243
4	54.436	1.108



ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO.

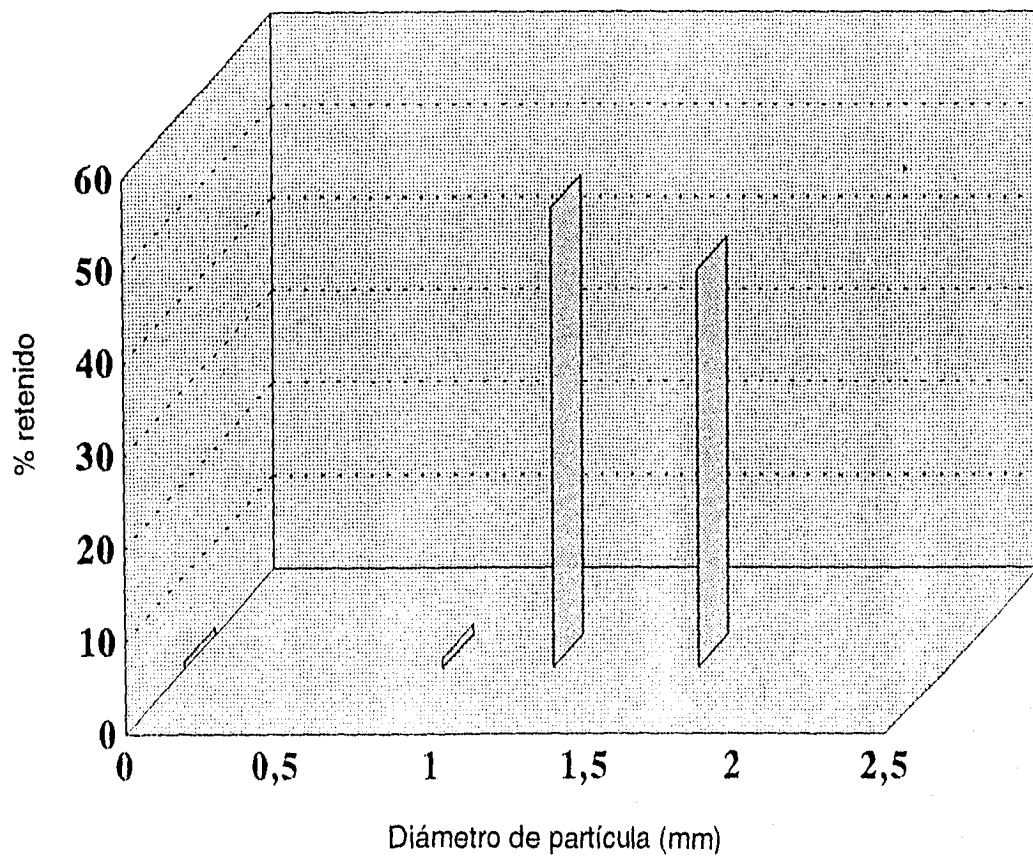
Gelación - Fórmula 2



■ Fórmula 2

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO.

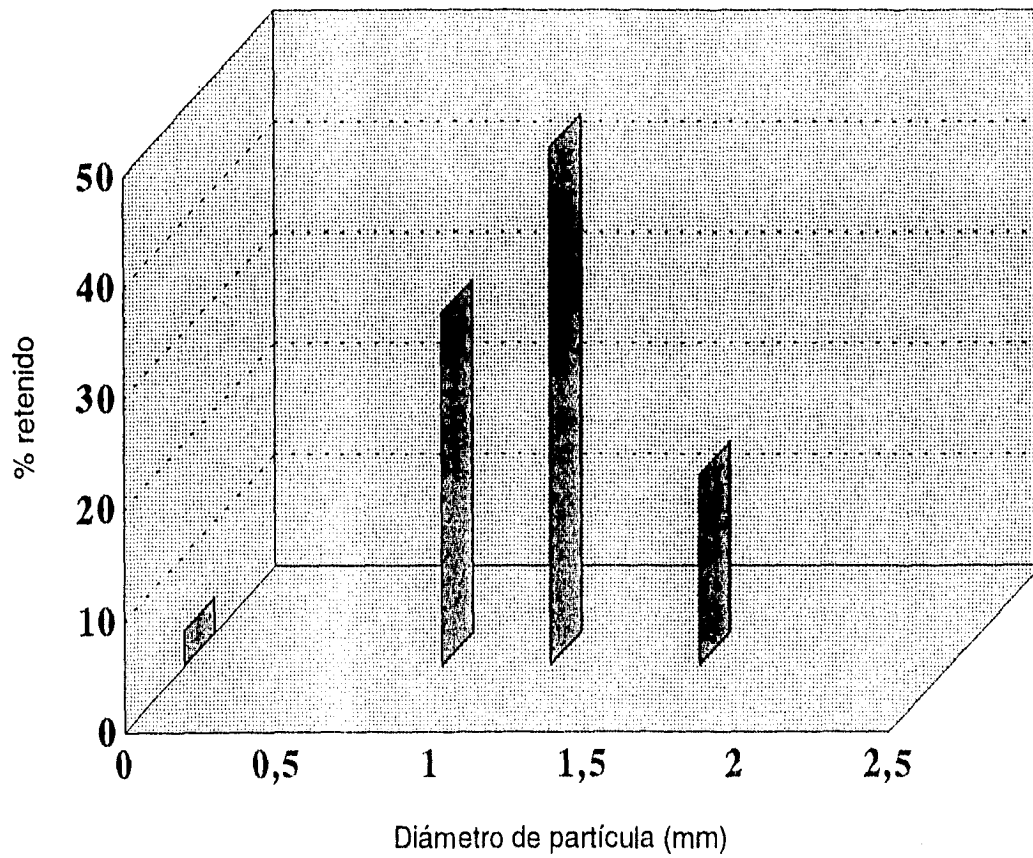
Gelación - Fórmula 3



■ Fórmula 3

ANÁLISIS GRANULOMETRICO.

Gelación - Fórmula 4



■ Fórmula 4

PROCESO DE EVAPORACIÓN DE SOLVENTES.

Fabricación de las microcápsulas: se fabricaron 5 lotes de cada uno de los ensayos propuestos con el fin de comprobar la reproducibilidad del producto obtenido en cada caso. El tamaño de los lotes fue aproximadamente de 4 gramos cada uno, reportándose el valor promedio de cada una de las determinaciones efectuadas.

7.5 Resultados de las características morfológicas de cada uno de los ensayos, observadas al microscopio óptico (10x).

Ensayo	Forma	Aspecto
I	ovalada	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie irregular y rugosa • Presencia de poros y cristales • Color beige.
II	ovaladas y esfericas	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa e irregular • Presencia de poros y cristales • Color beige.
III	alargadas	<ul style="list-style-type: none"> • Superficie lisa e irregular • Presencia de cristales y poros • Color beige

7.6 Humedad residual.

Ensayo	rendimiento %	
	promedio	desviación estándar
I	0.000	0.000
II	0.500	0.043
III	0.430	0.037

7.7 Distribución del tamaño de partícula

Ensayo I V=0

Diámetro del tamiz (mm)	% retenido			- X	S
	1	2	3		
1.680	---	---	---	---	---
1.190	49.208	46.71	50.103	48.687	0.0857
0.840	33.206	33.756	34.587	33.903	0.0360
0.590	7.613	9.506	5.117	7.41	0.1088
0.500	0.036	0.070	0.060	0.0056	0.0009
Masa recuperada %	90.11	90.08	89.98	90.055	0.0556
diámetro promedio	1.218	1.2008	1.935	1.2041	0.0125

Ensayo II V=1

Diámetro del tamiz (mm)	% retenido			- X	S
	1	2	3		
1.680	---	---	---	---	---
1.190	14.852	13.860	14.648	14.451	0.210
0.840	57.603	58.250	57.295	57.715	0.019
0.590	22.980	20.544	22.970	22.165	0.056
0.500	2.560	2.336	3.504	2.783	0.024
0.000	0.382	0.601	0.355	0.444	0.005
Masa recuperada %	98.38	95.59	98.77	97.58	1.7343
diámetro promedio (mm)	0.9932	1.0318	0.9881	1.0043	0.02388

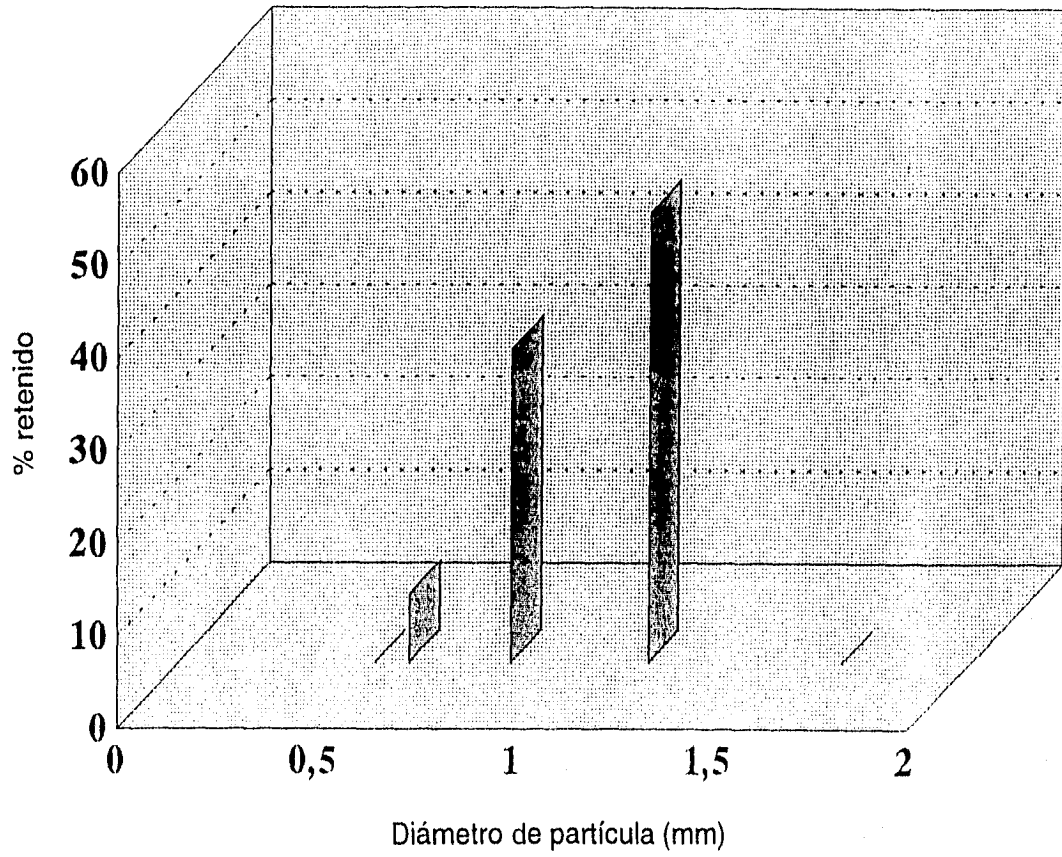
Ensayo III V= 2

Diámetro del tamiz (mm)	% retenido			- X	S
	1	2	3		
1.680	---	---	---	---	---
1.190	1.9558	3.2300	2.369	2.519	0.0285
0.840	32.050	34.601	30.250	32.300	0.0454
0.590	44.328	38.906	47.015	43.416	0.1813
0.420	11.160	10.185	8.086	9.810	1.570
0.000	6.514	7.198	5.740	6.482	0.0566
Masa recuperada %	96.01	94.39	93.46	94.62	1.2904
diámetro promedio	0.7711	0.7878	0.7811	0.7800	0.0084



ANÁLISIS GRANULOMETRICO.

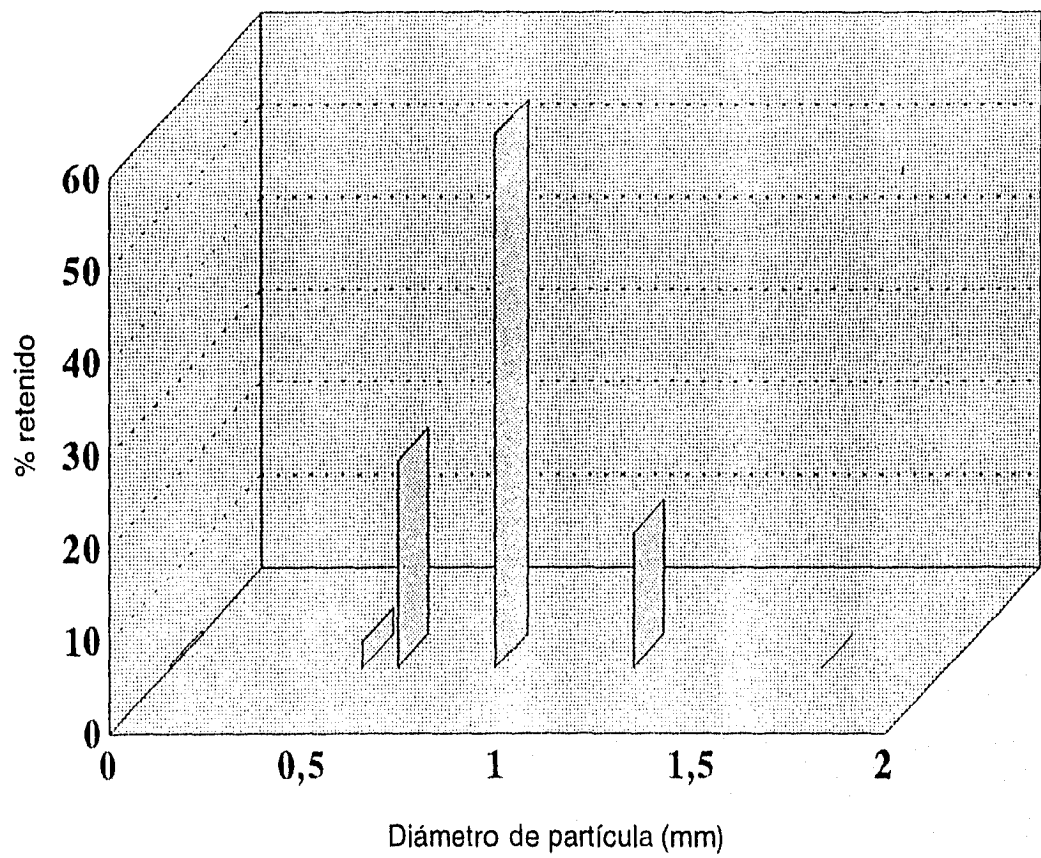
Evaporación del solvente - Ensayo I



■ Ensayo I

ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO.

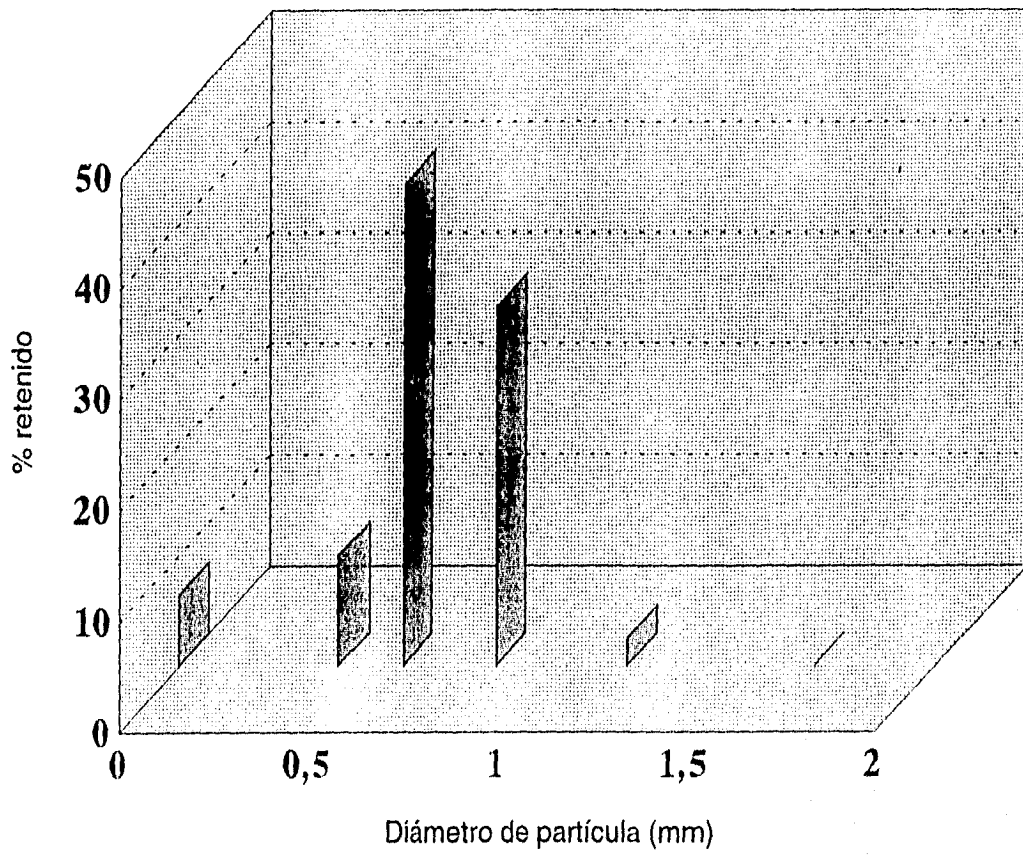
Evaporación del solvente - Ensayo II



■ Ensayo II



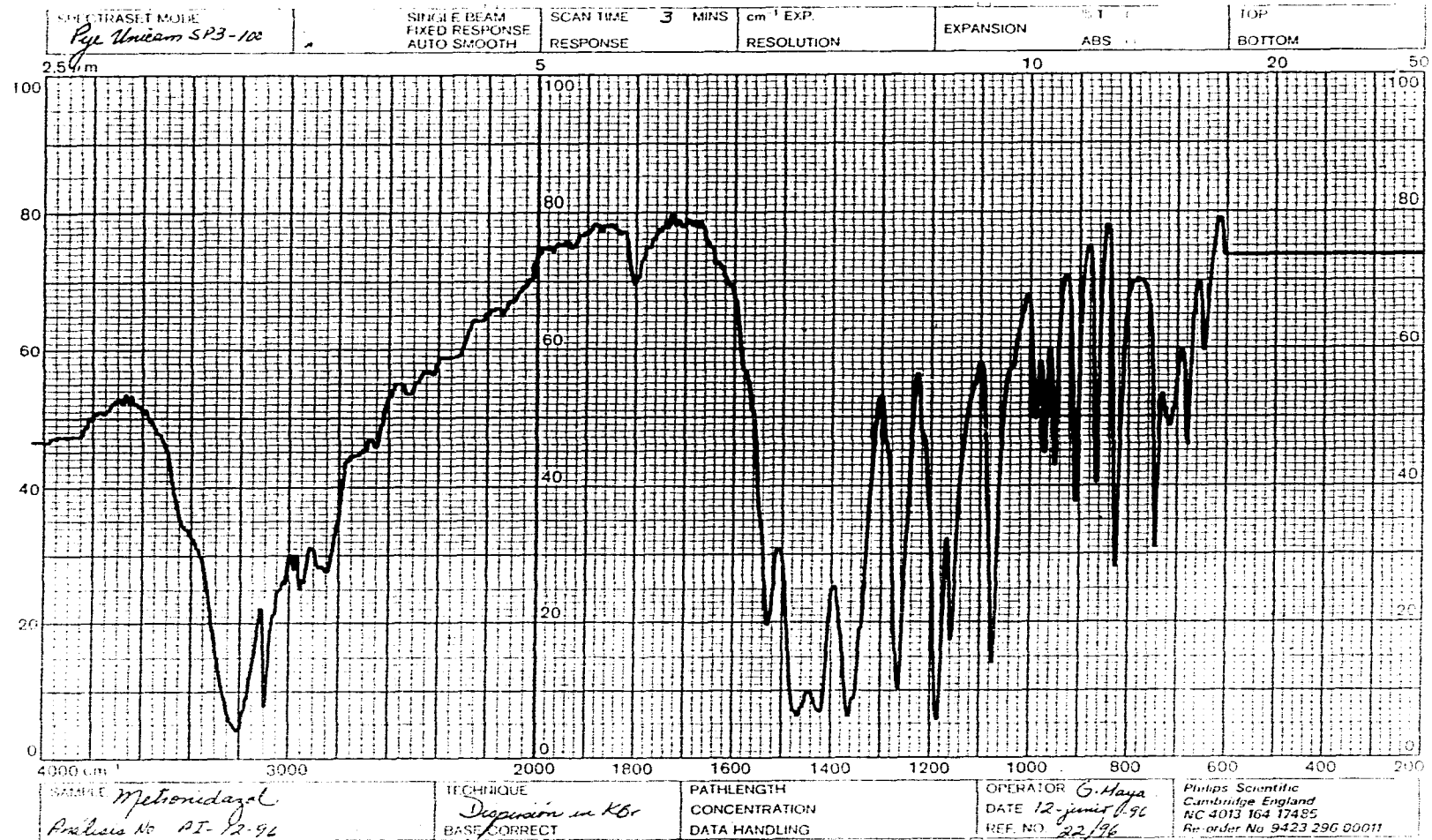
ANÁLISIS GRANULOMÉTRICO. Evaporación del solvente - Ensayo III



■ Ensayo III



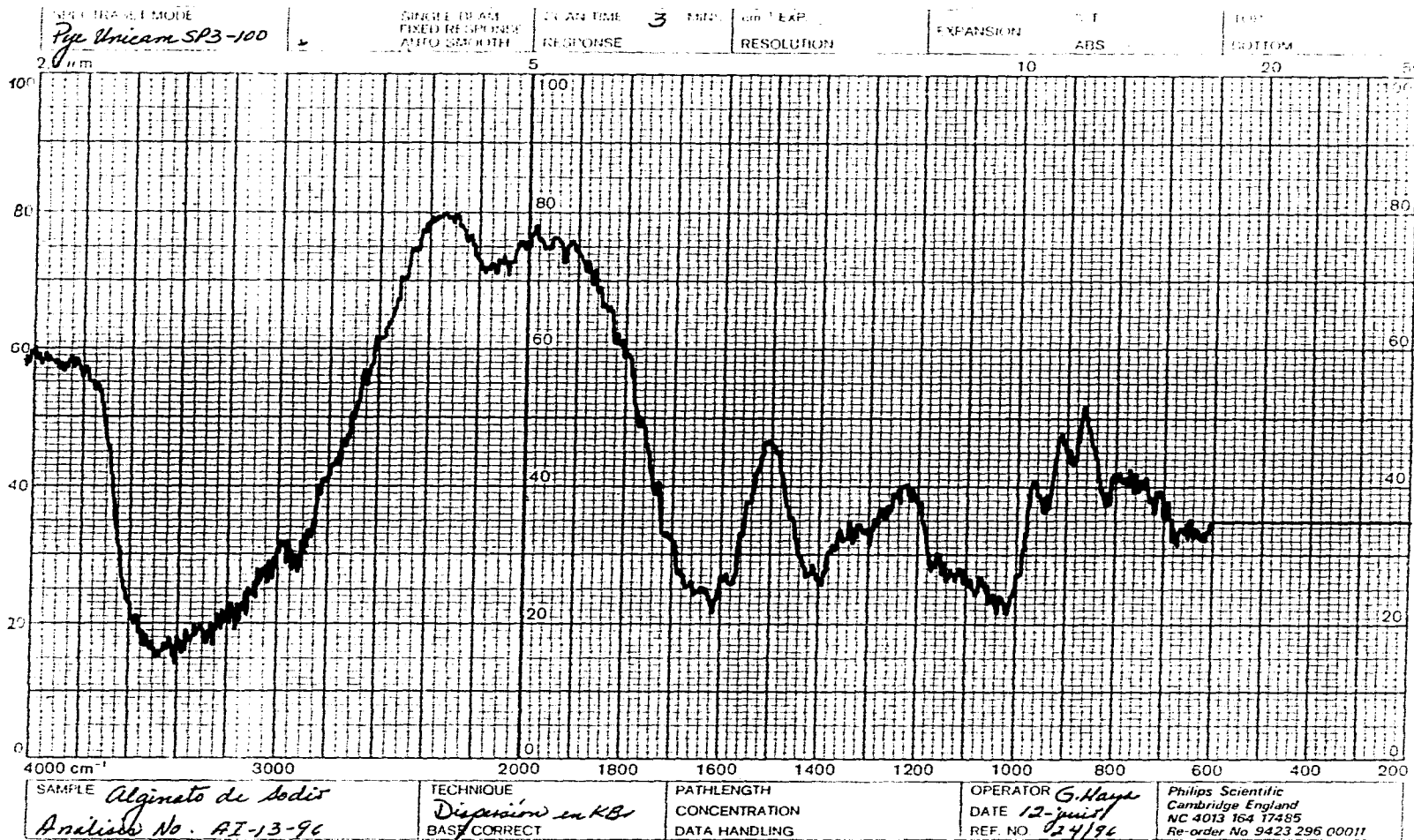
Se realizó un espectro IR a las formulaciones primas (metronidazol, alginato de sodio y etilcelulosa) así como a las formulaciones elaboradas por el método de Gelación y a los ensayos elaborados por el método de Evaporación de solventes, cuyos resultados fueron los siguientes:



Espectro No. 1 Metronidazol

Vista Power Print

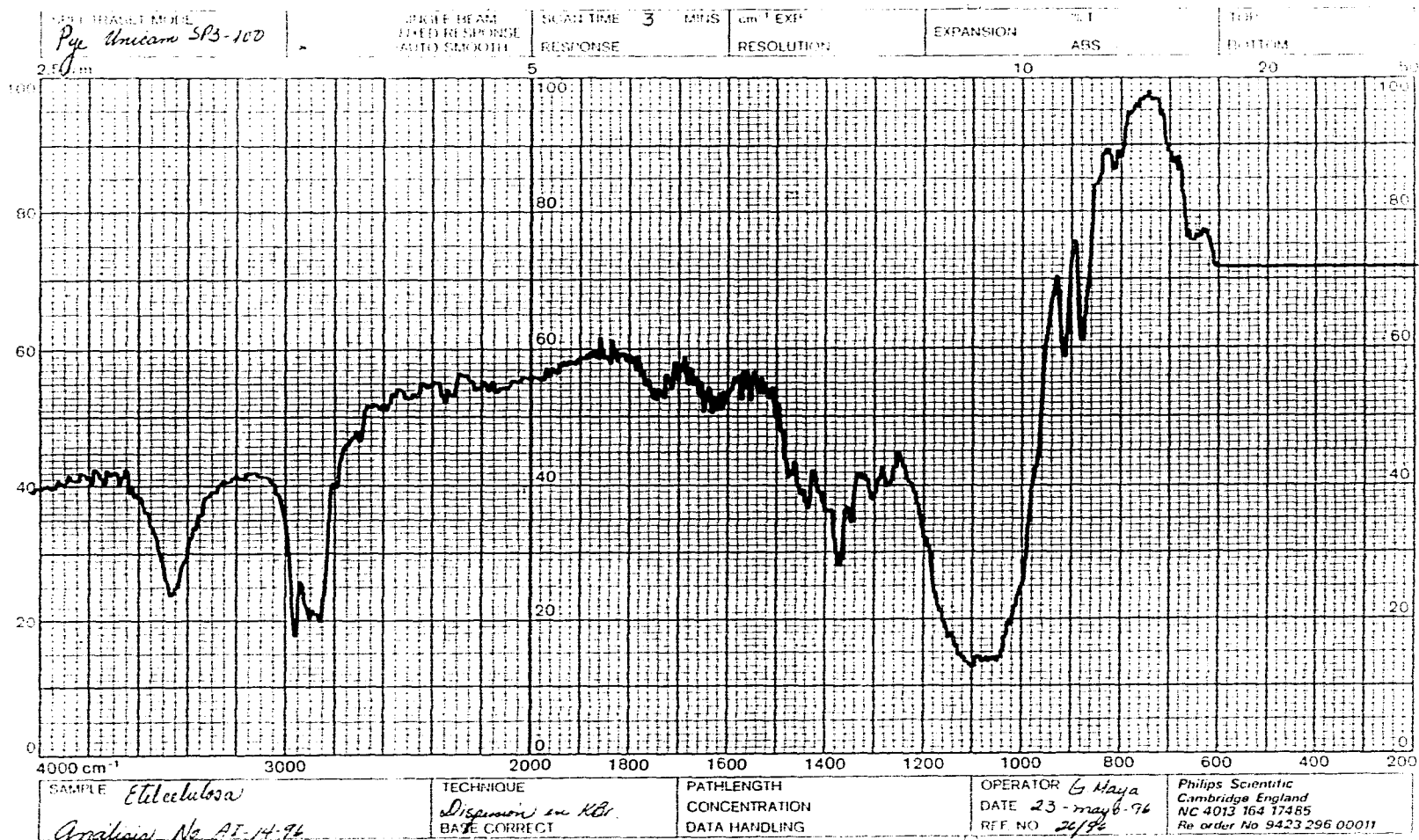
Neshtudio



Espectro No. 2 Alginato de Sodio

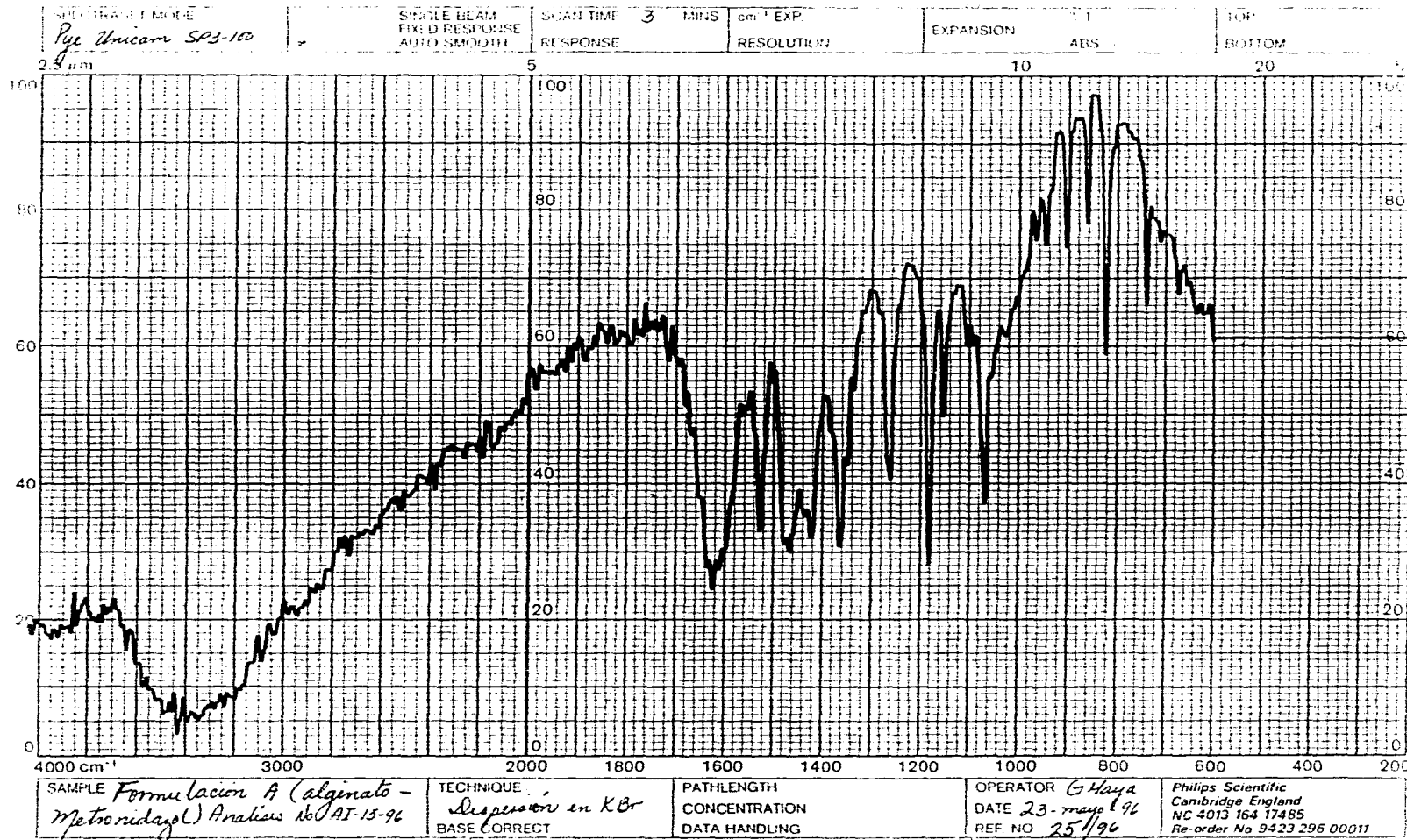
Ciba Power Print

Kassuldas



Espectro No. 3 Etilcelulosa



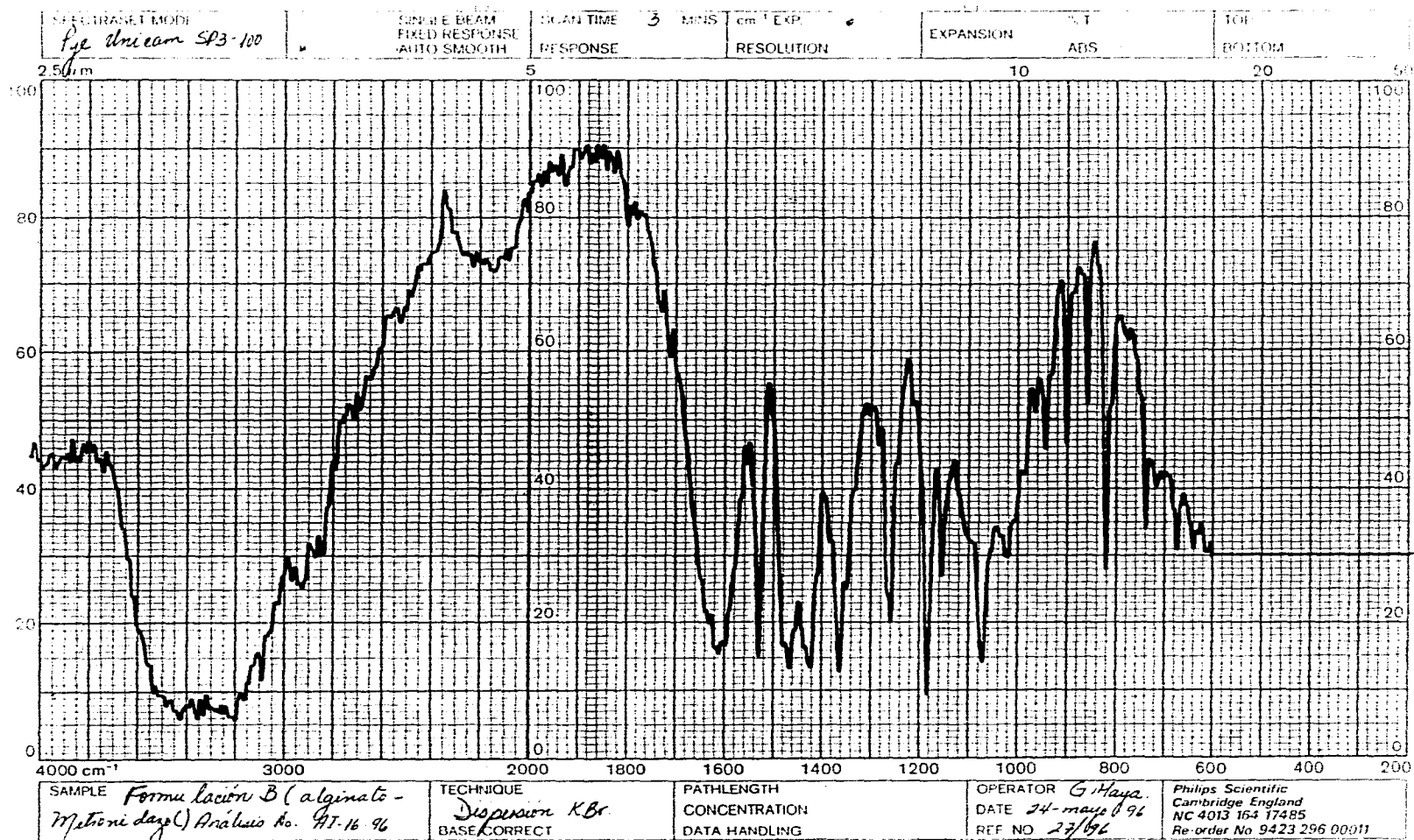


Espectro No. 4
Formulación: 1
Método: Gelación



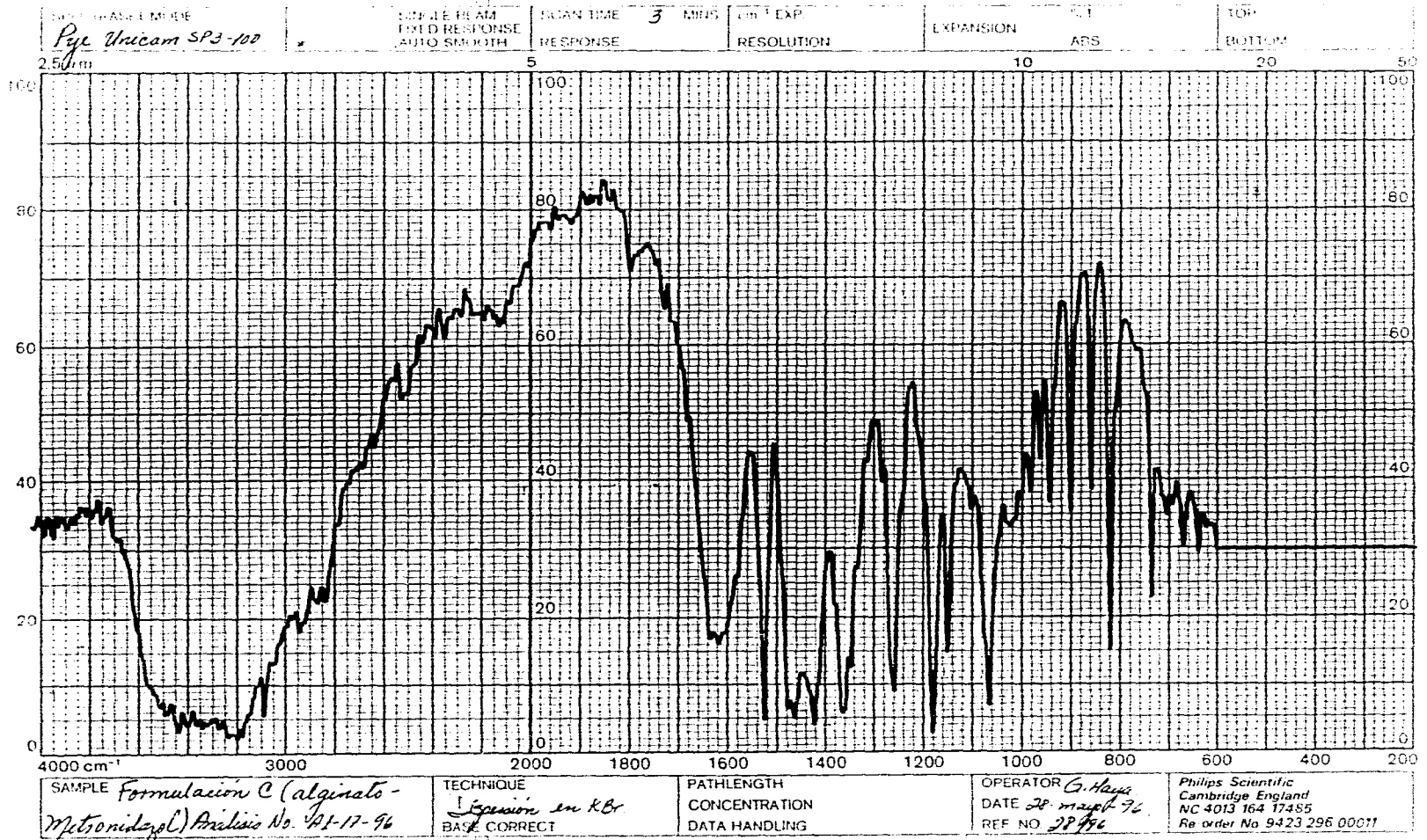
Data from Pye

Kassidy



Espectro No. 5
Formulación: 2
Método: Gelación

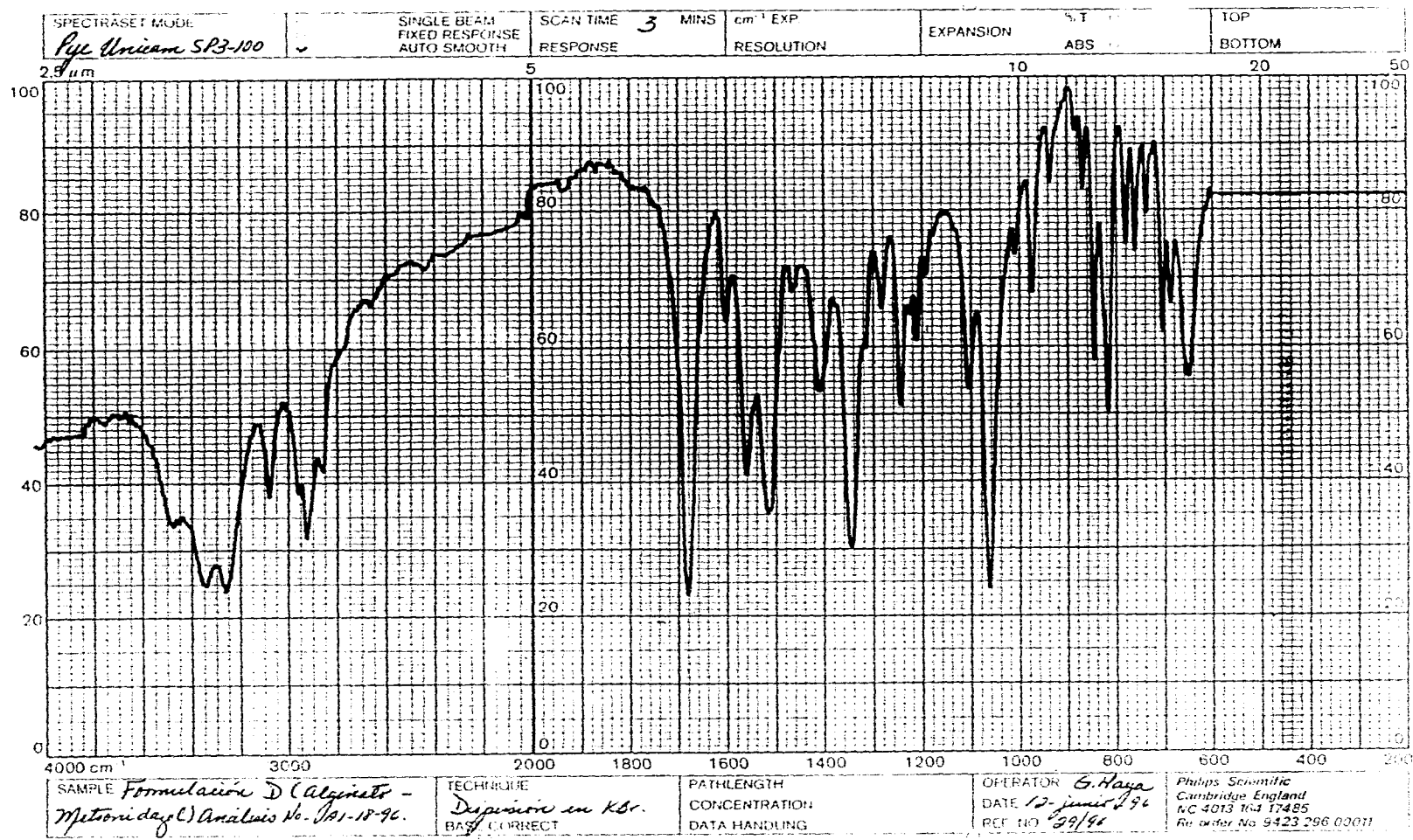




Espectro No. 6
 Formulacion: 3
 Metodo: Gelacion



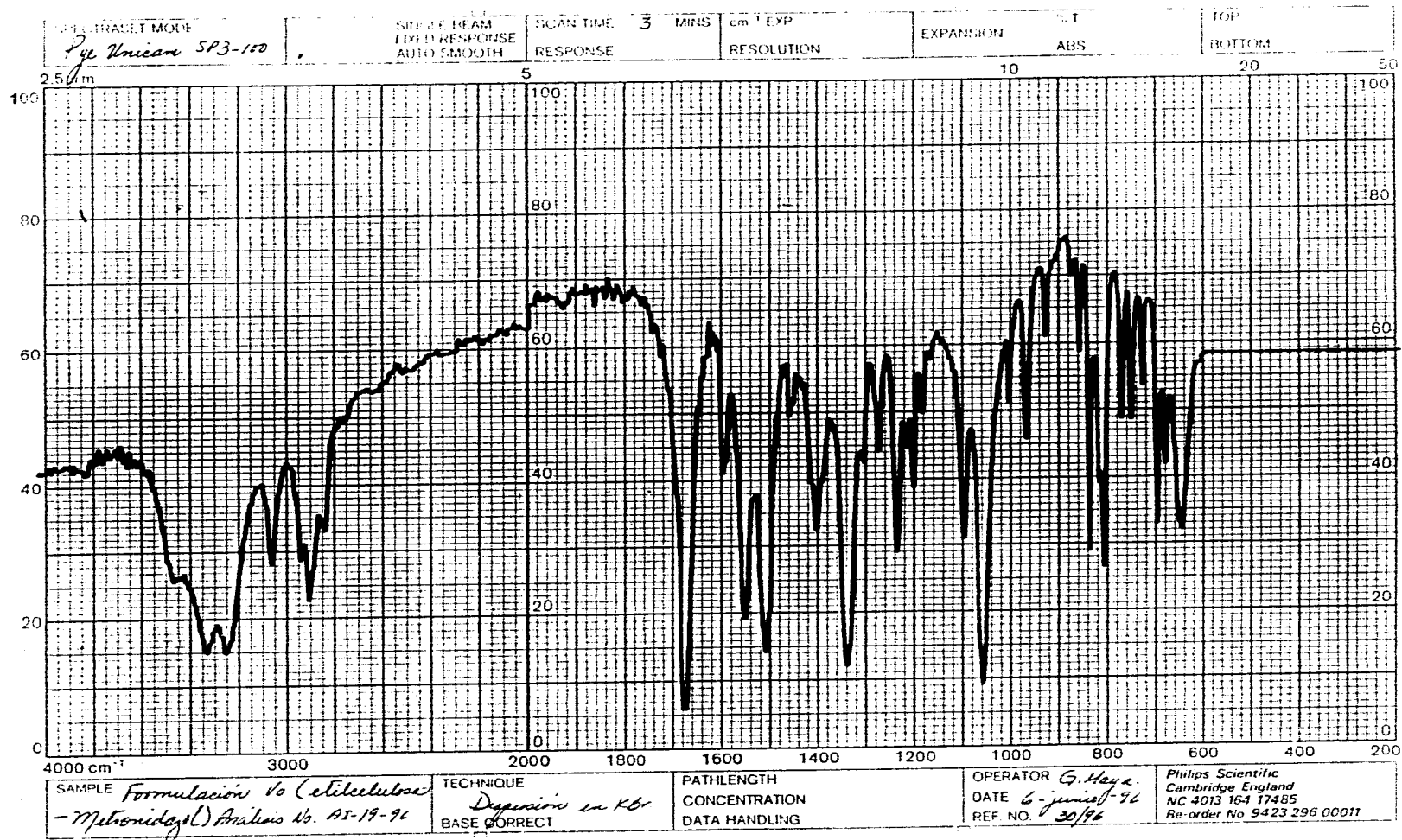
86



Espectro No. 7
Formulación: 4
Método: Gelación



66

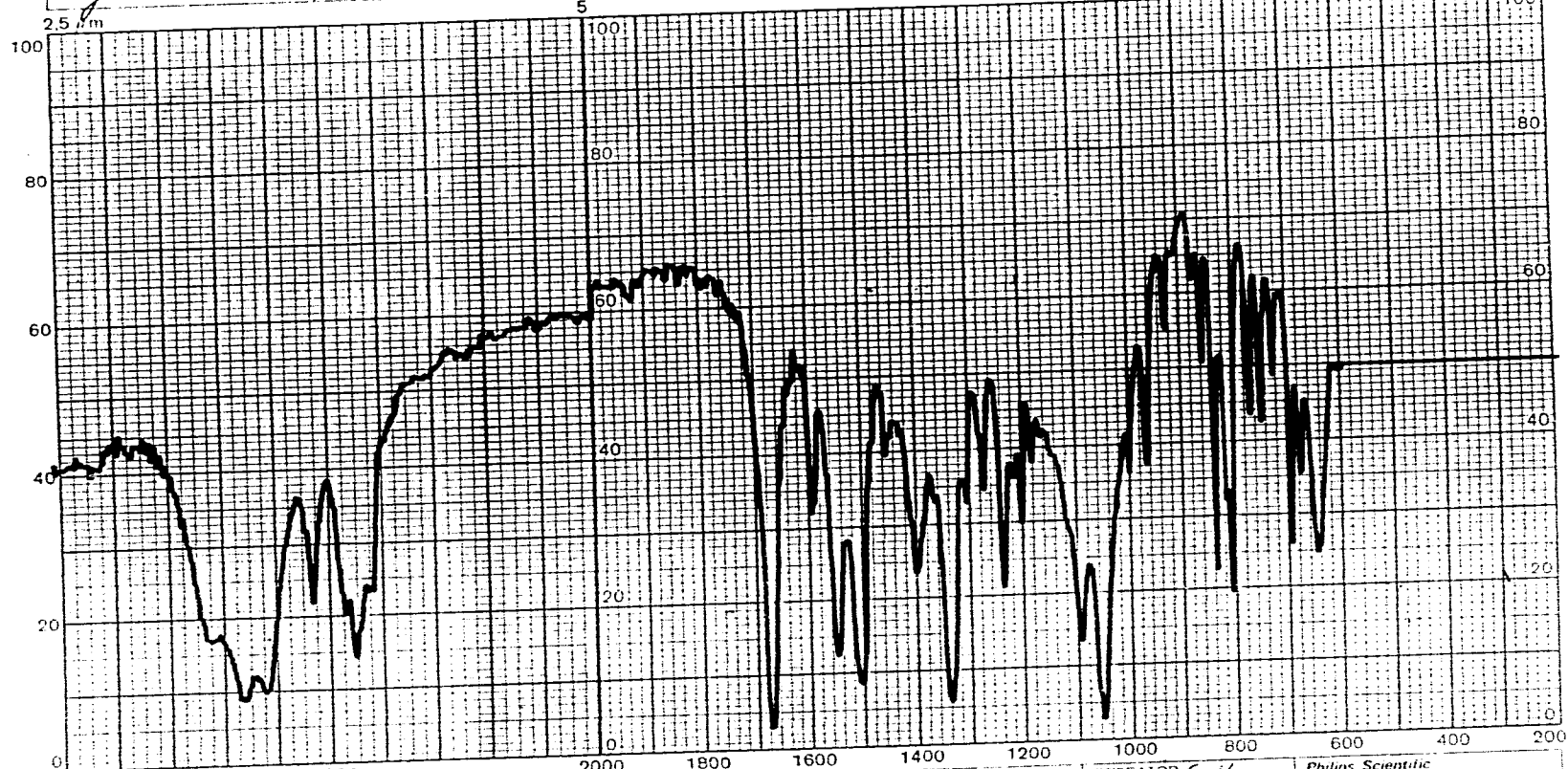


Espectro No. 8
 Ensayo: 1
 Método: Evaporación de solventes

Philips Power Path

Kosmofon

SPLIT RASET MODE <i>Pye Unicam SP3-100</i>	SINGLE BEAM FIXED RESPONSE AUTO SMOOTH	SCAN TIME 3 MINS RESPONSE	cm ⁻¹ EXP. RESOLUTION	EXPANSION 10	% T ABS	TOP BOTTOM
---	--	-------------------------------------	-------------------------------------	-----------------	------------	---------------



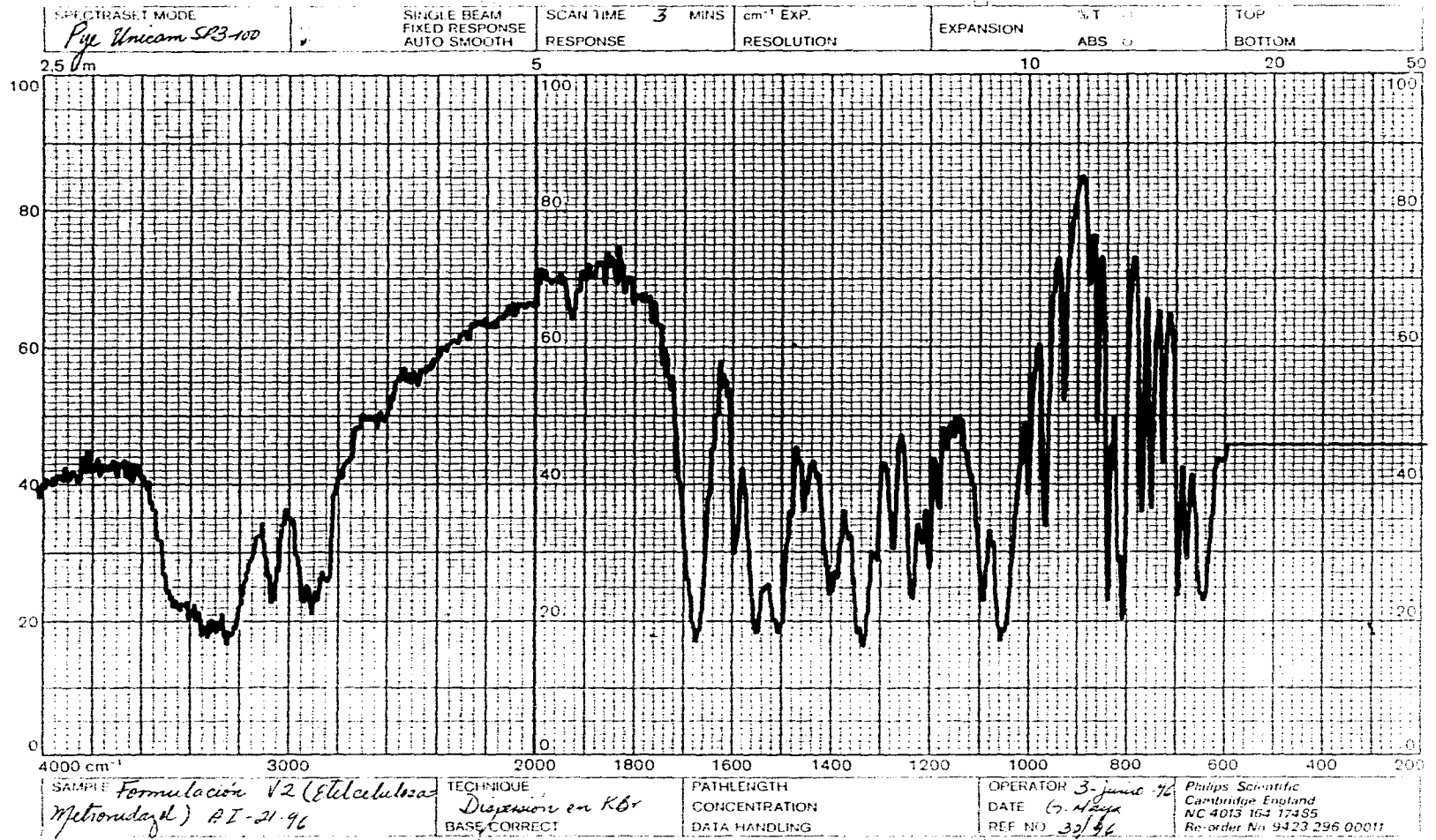
SAMPLE <i>Formulación V1 (Celulosa) Metroni depl) Analisis No. AI-20-96</i>	TECHNIQUE <i>Dispersión en KBr</i> BASE CORRECT	PATHLENGTH CONCENTRATION DATA HANDLING	OPERATOR <i>G. Haya</i> DATE <i>5 junio 1996</i> REF. NO. <i>31/96</i>	Philips Scientific Cambridge England NC 4013 164 17485 Re-order No 9423 296 00011
--	---	--	--	--

Espectro No. 9
 Ensayo II
 Método: Evaporación de solventes

Oliver Power Press

Kesseler

101



Espectro No. 10
 Ensayo: III
 Método: Evaporación de solventes

Rita Power-Pain

Rita Power-Pain

Capítulo VIII

Análisis de Resultados

MICROENCAPSULACIÓN POR GELACIÓN.

Al llevar a cabo este proceso, se pudo observar la formación casi instantánea de las microcápsulas al ponerse en contacto la suspensión de alginato de sodio y metronidazol con la solución de Cloruro de calcio. Las partículas que se obtienen tienen un tamaño muy similar al de la gota de suspensión que se dejó caer manteniendo cierta esfericidad y un aspecto muy semejante al reportado para una dispersión acuosa de alginato de calcio (un gel transparente, endurecido e insoluble al agua), el cual se forma como resultado de la interacción de este ión divalente con la sal alcalina del ácido algínico.

Dicho proceso de sustitución se hace más fuerte y más complejo en la medida que se encuentre una mayor disponibilidad de iones Ca^{2+} en el medio y un mayor tiempo de contacto entre ambos compuestos. Es por ello que estos dos factores van a tener una marcada importancia en el desarrollo del método en cuestión.

Al entrar en contacto las partículas formadas con el etanol, se pudo apreciar en las 4 preparaciones una pequeña disminución del tamaño de las microcápsulas, resultado que era de esperar. Si se tiene en consideración el poder deshidratante que posee este solvente orgánico lo cual le permite eliminar agua del interior de estas partículas y como consecuencia de ello se produce una reducción de sus diámetros. Además al ser incompatible el alcohol con los coloides hidrófilos, precisamente por su condición deshidratante, no solo va a extraer el agua libre que se encuentra en el interior y en las superficies de las microcápsulas, si no también aquella que está atrapada entre las estructuras de alginato de sodio que no llegaron a interactuar con el calcio, permitiendo así un proceso de secado más rápido.

Aunque en el transcurso del proceso no se observaron diferencias muy marcadas entre las cuatro formulaciones diseñadas; en las características del producto final el resultado no fue el mismo en todos los casos, como se refleja en la Tabla 7.1

La formulación 1 al ser tan pequeña la cantidad de alginato de sodio que se añadió a la suspensión, la misma resultó tener muy baja viscosidad, lo cual permitió que el goteo fuera muy rápido, pero a su vez, la capa o cubierta de las microcápsulas resultó ser muy fina y es por ello que se sienten blandas al tacto cuando se encuentran húmedas.

Por otra parte el goteo tan rápido, hace posible que en ocasiones una gota no quede lo suficiente bien distanciada de la otra, dando lugar a aglomerados que semejan como racimos pequeños de un fruto.

Una vez secas, se produce una pérdida del agua que se encuentra en el interior de las partículas quedando prácticamente unidas las capas de cubierta de lados opuestos de dicha estructura, lo que da lugar a sólidos aplanados, semejantes a semillas de ajonjolí.

En las formulaciones 2 y 3 el comportamiento resultó ser muy similar, al obtenerse partículas con forma ovalada pero más cercanas a una esfera que en el caso anterior, con mayor consistencia.

Particularmente la preparación de la formulación 2 debido al alto contenido de alginato que poseía la suspensión, se produjo un lento goteo de la misma, dado por la alta viscosidad que alcanzó el sistema, lo cual dio lugar a gotas individuales, pero mayores y más duras que las anteriores; características que fueron mantenidas aún después de finalizar el secado de las mismas.

Este comportamiento se debe a la alta concentración de alginato que permite luego del intercambio iónico con el calcio, formar una cubierta más gruesa, la cual se mantiene aún después del secado, brindándole cierto volumen a las partículas, una vez evaporado todo el solvente que contenían.

Precisamente la salida del contenido de agua de las microcápsulas y el elevado espesor de su cubierta son condiciones que permiten formar posteriormente una superficie irregular, con tendencias a formar poros sobre todo en aquellos sitios de la partícula donde los niveles de solvente era mayor.

Con relación a la formulación 3 a diferencia de la formulación 2 la suspensión obtuvo una viscosidad adecuada, de manera tal que se pudo efectuar correctamente el goteo de la misma sin que ello consumiera tanto tiempo y a su vez no fuera demasiado rápido evitando que las gotas quedaran unidas.

Las partículas finales alcanzaron una consistencia adecuada al encontrarse en un grado



intermedio entre las formulaciones 1 y 2

La formulación 4 por su parte permitió obtener una suspensión muy similar a la preparación anterior, sólo que luego de gotear dicha dispersión en la solución de Cloruro de calcio, esto se debe a que la concentración de los iones Ca^{2+} no fue suficiente para completar la reacción de intercambio, y se pudo comprobar al presionar una de estas partículas, donde la cubierta resultó ser muy delgada y en su interior se encontró la suspensión goteada de forma intacta, sin reaccionar.

Esta situación no se apreció en los casos anteriores debido a que al ser mayor la cantidad de iones Ca^{2+} presentes en el medio de solución la disponibilidad del mismo para interactuar también fue superior y por tanto aunque el tiempo de contacto fue el mismo, la reacción se llevó a cabo de forma más rápida.

Como se indica en la Tabla 7.2, más del 91% del peso de las partículas obtenidas luego de efectuar el proceso de microencapsulación es solvente, apreciando niveles más elevados en las formulaciones 1 y 4, lo cual confirma los aspectos discutidos anteriormente para ambas formulaciones, donde se planteó que poseían una cubierta muy fina y en su interior una masa líquida: en el primer caso por contar con muy poca cantidad de alginato de sodio y en el segundo por la baja concentración de Cloruro de Calcio en la solución.

Respecto a la humedad residual, es de resaltar el elevado valor observado en la formulación 1, el cual no pudo ser corroborado con varias determinaciones debido a la poca masa recuperada, una vez terminado cada uno de los ensayos, siendo necesario reunir toda la masa obtenida para poder alcanzar el peso adecuado y efectuar el ensayo.

Esta alta humedad apreciada debe estar relacionada con el espesor de la cubierta, lo cual al ser tan delgada y considerando la alta permeabilidad que poseen las partículas de alginato de calcio, se facilita la penetración de agua con forma de vapor de la atmósfera a través de la cubierta.

Al efectuar un análisis integral de los resultados referentes a este parámetro se afianza aún más el planteamiento efectuado en el párrafo anterior, al observarse como en la medida que



disminuye el espesor de la cubierta de las microcapsulas, se incrementa la absorción de agua del medio exterior.

Con relación a la distribución del tamaño de partícula, se debe señalar que los resultados, pertenecientes a la formulación 1 no aparecen reflejados debido a que este ensayo no se pudo llevar a cabo para dichas partículas, las características que poseían las mismas, donde se presento una gran aglomeración entre ellas formando sistemas enrejados como se comentó anteriormente.

Las formulaciones 2 y 3 por su parte, presentaron nuevamente comportamientos similares al encontrarse más del 90% de las partículas con un tamaño entre 1.190 y 1.680 mm. y diámetros promedio muy similares.

En la preparación 4 también se lograron partículas grandes, pero inferiores a las de otras formulaciones, lo cual era de esperar tomando en consideración las cantidades de cada uno de los componentes presentes en la misma y en especial el Cloruro de Calcio.

En todos los casos son distribuciones gaussianas, lo cual fue comprobado.

Otro parámetro tomado en consideración para la caracterización de cada una de las formulaciones fue el rendimiento del proceso, resultando ser más efectivo el de la formulación 3, según se indica en los resultados de la Tabla 7.4 confirmándose todos los aspectos discutidos con anterioridad donde la formulación 3 ofreció buenos resultados en caso todos los ensayos efectuados; por lo que es considerada como la formulación correcta de las 4 ensayadas.

Por otra parte, como no se pudo tomar fotografías de las observaciones hechas al microscopio óptico y así comprobar la presencia del principio activo y del material de cubierta se realizaron los espectros infrarrojos del metronidazol y del alginato de sodio, así como de las cuatro formulaciones elaboradas En estos espectros se observan picos característicos de metronidazol y del alginato de sodio, ya que es imposible que las formulaciones analizadas presenten espectros separados, lo que puede apreciarse es una sobreposición de las señales las cuales pueden verse aumentadas o disminuidas debido a las diferentes proporciones que se manejan de alginato.



MICROENCAPSULACIÓN POR EVAPORACIÓN DEL SOLVENTE.

Primeramente se realizó un ensayo referente a la posición 1 de la escala del agitador, donde se suspendieron primeramente las partículas de fármaco en la vaselina líquida y posteriormente se procedió a gotear la solución de etil celulosa en acetona, como resultado de ello, se obtuvieron partículas alargadas con una cubierta muy irregular y una gran cantidad de fármaco sin recubrir, además fue necesario emplear más de 90 minutos de agitación para lograr evaporar toda la masa de solvente presente en el sistema.

Al parecer, la presencia de aire en el sistema conjuntamente con la adición posterior del polímero, facilita el proceso de emulsificación de la solución de etil celulosa, retardando su evaporación y como consecuencia se dificulta la disposición de la cubierta sobre el principio activo, es por ello que se obtienen partículas muy irregulares con un gran tamaño, mientras otras no son encapsuladas.

Debido a esta problemática se decidió finalmente realizar el proceso inverso: gotear primero la solución que contiene al material formador de la cubierta y posteriormente añadir el fármaco, siguiendo las recomendaciones que propusieron Bayger y colaboradores en 1987, para este método de microencapsulación con acetoftalato de celulosa como polímero de cubierta.

Durante el desarrollo de la técnica de microencapsulación en todos los ensayos se pudo apreciar la formulación de un cono de aire alrededor del agitador, el cual se incrementaba en la medida que se aumentó la velocidad de agitación.

Con este nuevo método de adición se pudo apreciar que la evaporación de la acetona ocurría de forma muy rápida, principalmente en los ensayos 2 y 3, donde al finalizar el goteo de la misma ya se apreciaban en el medio pequeñas partículas del polímero que estaban comenzando a precipitar. Es por ello que se decidió en todos los casos iniciar la agitación en la escala cero, manteniéndola hasta que ocurra la adición del fármaco y posteriormente elevar la velocidad hasta la posición indicada en cada ensayo.

Al analizar las características morfológicas de las partículas obtenidas en cada uno de los

ensayos se pudieron constatar algunas diferencias entre los mismos, tal como se refleja en la tabla 7.5

En el ensayo I, la formación del cono de aire fue prácticamente mínimo, sin embargo, la baja velocidad de agitación produjo una velocidad de evaporación muy lenta, lo cual provocó una demora en la agitación del sistema de 90 minutos.

Las partículas obtenidas fueron de forma ovalada, con una superficie porosa e irregular producto de la lenta evaporación que no permite una correcta deposición de la cubierta sobre el fármaco, además, las microcápsulas se encontraban aglomeradas, con un cierto brillo en la cubierta y untuosas al tacto, lo cual debe estar provocado por la presencia de vaselina líquida en la cubierta; donde la lenta agitación con que se estaba trabajando en este ensayo pudo permitir que quedarán pequeñas gotitas de este material atrapadas entre las diferentes posibles deposiciones de etil-celulosa.

Al realizar el ensayo II se observó un cono de aire muy superior al del ensayo anterior, alrededor del agitador, introduciendo una gran cantidad de aire en el sistema. El proceso de evaporación de la acetona ocurrió más rápidamente.

Luego de finalizar el secado de las mismas el nivel de brillo observado en la superficie fue mucho menor al ensayo anterior, así como el grado de aglomeración entre las partículas y las características untuosas.

Con relación al ensayo III al ser mayor la velocidad de agitación llegan a producir fuentes salpicaduras del material en agitación hacia el exterior. El cono de aire alrededor de la paleta de agitación fue muy superior, introduciendo una gran cantidad de aire al sistema que provocó turbidez en el medio de agitación y que una parte del polímero de cubierta quedara depositado en las paletas del agitador, lo cual constituye una pérdida de este material.

Como otra consecuencia de esta elevada velocidad de agitación se va a producir la evaporación del solvente de manera muy acelerada, dando lugar a que muchas partículas de fármaco no queden bien cubiertas y por otro lado parte de la Etil celulosa se encuentre suspendida en la vaselina. Es por ello que la gran mayoría de las microcápsulas formadas

poseen una forma alargada como las partículas de metronidazol, con una superficie muy irregular, llena de poros. Además se encontraban muy untuosas y aglomeradas, dando muestras de poseer vaselina líquida atrapada en su interior.

Al realizar las determinaciones de humedad residual, en los 3 ensayos se alcanzaron valores muy pequeños, cercanos a cero, aspecto muy favorable ya que nos ayuda a evitar posibles contaminaciones con microorganismos y brindarle una mayor protección al fármaco. Por otra parte este resultado resulta totalmente lógico, ya que en el proceso se están utilizando materiales hidrófobos.

La distribución del tamaño de partícula obtenida en todos los ensayos nos indican partículas con dimensiones relativamente grandes, pero que aún pueden ser útiles en la preparación de un medicamento.

Resulta importante señalar como a medida que se incrementó la velocidad de agitación, se observó un efecto contrario en el diámetro promedio de las microcápsulas, coincidiendo este resultado con los aspectos señalados en la literatura consultada refiriéndose a este tema, donde se plantea que la elevada agitación impide la aglomeración de los núcleos y los materiales de cubierta, logrando formar pequeñas microesferas.

Al efectuar el análisis estadístico de dicha distribución se pudo comprobar que todas cumplen con una distribución gaussianala cual constituye un resultado que avala la calidad del producto final de este proceso y garantiza la calidad del medicamento en el que serán utilizadas.

Sin embargo al efectuar el cálculo del rendimiento de cada uno de los ensayos efectuados, en todos los casos se obtuvieron valores superiores al 100%, lo cual nos confirma la hipótesis planteada anteriormente sobre la presencia de vaselina líquida en la cubierta de las microcápsulas; y son precisamente los ensayos I y II quienes mostraron una mayor alteración en este parámetro, coincidiendo en ser los de mayor aspecto untuoso durante la evaluación morfológica de los mismos.

Tomando en consideración este resultado conjuntamente con los reportados con anterioridad



el ensayo II es el de mejores características en los parámetros medidos y por lo tanto el mejor dentro de los 3 efectuados.

Por otra parte, como no se pudo tomar fotografías de las observaciones hechas al microscopio óptico y así comprobar la presencia del principio activo y del material de cubierta se realizaron los espectros infrarrojos del metronidazol y de etil celulosa, así como de las cuatro formulaciones elaboradas. En estos espectros se observan picos característicos de metronidazol y de etil celulosa, ya que es imposible que las formulaciones analizadas presenten espectros separados, lo que puede apreciarse es una sobreposición de las señales las cuales pueden verse aumentadas o disminuidas además de que se pueden observar otras señales que pueden deberse a la presencia de vaselina líquida que queda atrapada en las microesferas.



Capítulo IX

Conclusiones

- Con el desarrollo de este trabajo se lograron cumplir los objetivos propuestos inicialmente, teniendo como resultado un material didáctico que sirve como apoyo a la teoría impartida del tema de microencapsulación.
- Al diseñar una práctica de laboratorio en donde se proponen varias formulaciones para cada uno de los métodos a desarrollar; se está creando en el alumno la capacidad de seleccionar la formulación óptima para cada proceso en función de análisis de los resultados obtenidos.
- El contar con un trabajo de microencapsulación, le permite tanto a académicos como estudiantes ampliar sus habilidades y conocimientos en uno de los procesos más avanzados en el diseño y elaboración de medicamentos a nivel internacional.
- Con el inicio de este trabajo queda abierta la posibilidad de una nueva línea de investigación, en el tema de microencapsulación, que permita elaborar medicamentos novedosos de calidad, al nivel de otras Instituciones de Educación Superior del mundo.
- Mediante el desarrollo de ésta práctica de laboratorio el estudiante adquiere una visión general sobre el proceso de microencapsulación, brindándole una mayor preparación para su próxima incorporación en la industria farmacéutica; donde en un futuro no muy lejano éste será un proceso muy utilizado en la elaboración de medicamentos.
- El desarrollo de esta práctica se verá enriquecido de contar con equipo y accesorios para realizar otros métodos de microencapsulación de mayor aplicación en la industria.
- Finalmente, sugiero la continuación de este trabajo con el desarrollo de métodos de análisis que permitan un control de calidad completo de las microcápsulas obtenidas y su incorporación a una forma farmacéutica terminada.



Capítulo X

Bibliografía

-
- 1.- Yie W. Chie "*Novel drug delivery systems*"
Second Edition
U.S.A., 1992
páginas 123 -140

 - 2.- Praveen Tyle. "Specialized drug delivery systems"
Manufacturing and production technology
Vol.41
U.S.A., 1990
p.p. 152 - 175

 - 3.- Gilber S. Banker, Christopher T. Rhodes "*Drugs and the pharmaceutical sciences*".
Vol. 40, Modern pharmaceutical particulate carriers and therapeutic carriers.
Edited by Marcel Dekker, INC. U.S.A., 1990
p.p. 395 - 412

 - 4.- Gilber S. Banker, Christopher T. Rhodes "*Drugs and the pharmaceutical sciences*".
Vol. 61, Pharmaceutical particulate carriers and therapeutic carriers.
Edited by Marcel Dekker, INC. U.S.A., 1993
p.p. 235 - 250

 - 5.- *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*
Vol. 9, Second edition
John Wiley & Sons. INC. U.S.A., 1997
p.p. 62 - 69

 - 6.- Patrick B. Deasy "*Microencapsulation and related drug process*".
Edited by Marcel Dekker, INC. New York, 1994
p.p 452

-
- 7.- H. G. Bangenbarg de Jong and A. J. Kass "Zur Kenntnis der komplex - koazeration".
V. Mitteilung; relative verschiebungen im elektrischen gleichstromfelde von
flussigkeitseinschlüssen in komplex - koazervat - tropfchen.
Biochem. 1993
p.p. 2: 232, 338-345
- 8.- Colvin M. "Microspheres".
Medical and Biological Application
Edited by Rembawn. INC. U.S.A., 1988
p.p. 2
- 9.- Thies, C. and Bissery M. "Biodegradable microspheres for parenteral
administration".
Microspheres: Medical and biological application
Edited by Rembawn. INC. Florida, 1988
p.p. 53
- 10.- Diccionario de Especialidades Farmacéuticas
39 edición
México, 1993
- 11.- Reminton's Pharmaceutical Sciences
18 th. edition
Edited by Mack Publishing Company, INC. U.S.A., 1990
- 12.- The pharmacopoeial of the United States of America XXIII
United States Pharmacopoeial Convention, INC. U.S.A., 1994

13.- Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

Secretaría de Salud

Comisión Permanente de la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos

6a. Edición

México, 1994