



---

---

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

**FACULTAD DE QUÍMICA**

**GUÍA BÁSICA PARA PREFORMULACIÓN  
FARMACÉUTICA  
(TRABAJO MONOGRÁFICO DE ACTUALIZACIÓN)**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
QUÍMICA FARMACÉUTICA BIÓLOGA**

**PRESENTA:  
MARÍA TRINIDAD VALDOVINES ALCALÁ**



México, D.F.

2010



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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: **MARÍA DEL SOCORRO ALPIZAR**

VOCAL: **EFRÉN HERNÁNDEZ BALTAZAR**

SECRETARIO: **ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

1<sup>ER</sup> SUPLENTE: **JOSE CARLOS OLVERA SÁNCHEZ**

2° SUPLENTE: **SARA ROSARIO CRUZ MORALES**

**SITIO DONDE SE DESARROLLO EL TEMA: DEPARTAMENTO DE  
TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA**

**ASESOR DEL TEMA: \_\_\_\_\_**

**M. en C. ENRIQUE AMADOR GONZÁLEZ**

**SUSTENTANTE: \_\_\_\_\_**

**MARÍA TRINIDAD VALDOVINES ALCALÁ**

## **Agradecimientos**

Mi tesis la dedico con todo mi amor y cariño. Agradezco su elaboración a todas aquellas personas que se encontraron y se encuentran a mi lado en este proyecto de mi vida.

Gracias principalmente a mis padres, Tere y Gabriel, que me dieron la vida, estando conmigo en todo momento, por su cariño, comprensión, dándome la estabilidad emocional y económica necesaria.

Por darme una carrera para mi futuro y por creer en mi, aunque hemos pasado tiempos difíciles siempre han estado apoyándome, por ello les agradezco de todo corazón que estén a mi lado, solamente les estoy devolviendo lo que ustedes me dieron en un principio.

Agradezco a mis hermanos, Iván y Gabriela, por su apoyo y compañía que me brindaron, con la paciencia, confianza y lealtad de mi familia, he logrado este triunfo.

A mi mejor amigo y pareja, Gustavo, por ayudarme y apoyarme sin condiciones, gracias por aguantarme, por acompañarme en este camino de crecimiento y madurez, sabes que cuentas conmigo siempre.

Gracias a mis amigos, Pokes y Carnales los quiero, por estar conmigo en los momentos felices y tristes que hemos vivido, esos momentos son los que nos hacen crecer y valorar a las personas que nos rodean, recuerden que siempre están en mi corazón.

A mis maestros por su disposición y ayuda brindadas, en especial a mi asesor, Enrique Amador, por su paciencia y a quien le debo que mi tesis tenga el menor número de errores, no olvidare sus consejos y enseñanzas.

Agradezco a todas aquellas personas que caminaron y caminan a mi lado, por facilitarme las cosas, haber logrado esta alegría no es solo un esfuerzo y logro mío, es también de todos ustedes.

***Muchas Gracias***

***Ma. Trinidad Valdovines Alcalá***

**ÍNDICE**

<b>CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
1.1 OBJETIVO GENERAL .....	4
1.2 OBJETIVOS PARTICULARES.....	4
<b>CAPÍTULO II.- PREFORMULACIÓN FARMACÉUTICA.....</b>	<b>5</b>
2.1 PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN .....	10
<b>CAPÍTULO III.- PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS.....</b>	<b>12</b>
3.1 COLOR.....	12
3.2 OLOR.....	13
3.3 SABOR.....	13
<b>CAPÍTULO IV.- SOLUBILIDAD.....</b>	<b>15</b>
<b>CAPÍTULO V.- CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA.....</b>	<b>22</b>

<b>CAPÍTULO VI.- IONIZACIÓN, PARTICIÓN Y ABSORCIÓN.....</b>	<b>30</b>
6.1 pKa.....	30
6.2 Log P.....	35
6.3 ABSORCIÓN.....	40
<b>CAPÍTULO VII.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS CON LAS MOLÉCULAS .....</b>	<b>46</b>
7.1 PUNTO DE FUSIÓN.....	46
7.2 ENANTIOMERÍA.....	53
7.3 CRISTALINIDAD Y POLIMORFISMO.....	57
<b>CAPÍTULO VIII.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS CON LAS PARTÍCULAS .....</b>	<b>64</b>
8.1 FORMA .....	64
8.2 TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	67
8.3 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA.....	69
8.4 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA.....	73

<b>CAPÍTULO IX.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS AL GRANEL .....</b>	<b>78</b>
9.1 HIGROSCOPICIDAD.....	78
9.2 DENSIDAD Y POROSIDAD.....	83
9.3 PROPIEDADES DE FLUJO.....	91
<b>CAPÍTULO X.- ESTABILIDAD.....</b>	<b>98</b>
<b>CAPÍTULO XI.- CONCLUSIONES.....</b>	<b>104</b>
<b>CAPÍTULO XII.- BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>107</b>



---

**Abreviaturas**

<b>ASTM</b>	American Society for Testing and Materials (Sociedad Americana de Pruebas y Materiales)
<b>Atm</b>	Atmosfera
<b>°C</b>	Grados Celsius
<b>Cc</b>	Centímetros cúbicos
<b>CD</b>	Ciclodextrina
<b>CDER</b>	Center for Drug Evaluation and Research (Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos)
<b>CG</b>	Cromatografía de gases
<b>CLAR</b>	Cromatografía líquida de alta resolución
<b>Cm</b>	Centímetros
<b>cm<sup>2</sup></b>	Centímetros cuadrados
<b>DFC</b>	Diclofenaco
<b>DSC</b>	Differential Scanning Calorimetry (Calorimetría Diferencial de Barrido)
<b>etc.</b>	Etcétera
<b>FDA</b>	Food and Drug Administration (Administración de Alimentos y Fármacos)
<b>FEUM</b>	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
<b>G</b>	Gramos
<b>GI</b>	Gastrointestinal
<b>GMP</b>	Good Manufacturing Practices (Buenas Prácticas de Fabricación)
<b>H</b>	Horas
<b>Hg</b>	Mercurio
<b>HR</b>	Humedad Relativa

INDICE

<b>ICH</b>	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use (Conferencia Internacional de Armonización de Requerimientos Técnicos para el Registro de Productos Farmacéuticos de Uso Humano)
<b>IDR</b>	Velocidad de Disolución Intrínseca
<b>IND</b>	Investigational New Drug (Investigación de Nuevo Fármaco)
<b>IR</b>	Infrarrojo
<b>Kg</b>	Kilogramo
<b>kV</b>	Kilovoltio
<b>M</b>	Molar
<b>mg</b>	Miligramo
<b>min</b>	Minutos
<b>mL</b>	Mililitro
<b>Mm</b>	Milímetro
<b>N</b>	Normal
<b>NDA</b>	New Drug Application (Fármaco de Nueva Aplicación)
<b>No.</b>	Numero
<b>OECD</b>	Organization for Economic Co-operation and Development (Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico)
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>PAMPA</b>	Parallel Artificial Membrane Permeability Assay (Membrana Paralela Artificial de Ensayo de Permeabilidad)
<b>S</b>	Segundo
<b>SBF</b>	Suplemento 10% Suero Bovino Fetal
<b>SCB</b>	Sistema de Clasificación Biofarmacéutica
<b>SSB</b>	Suplemento 2% Suero Bovino
<b>USP</b>	United States Pharmacopeia (Farmacopea de los Estados Unidos)

## INDICE

---

<b>UV-VIS</b>	Ultravioleta-Visible
<b>V.O.</b>	Vía Oral
<b>µg</b>	Microgramos
<b>µL</b>	Micro litros
<b>µm</b>	Micrómetros

---

**ÍNDICE DE FIGURAS**

Figura 1 Planteamiento de las distintas etapas para el estudio de nuevas moléculas desde su diseño hasta su comercialización.....	9
Figura 2 Detección de olores y áreas de distribución del sabor en la lengua...	14
Figura 3 Efecto combinado de la concentración de $\beta$ -CD y el pH en la solubilidad de DCF.....	19
Figura 4 Esquemas de las vías de administración y distribución de los fármacos.....	24
Figura 5 Correlación de la permeabilidad de fármacos en el mercado.....	26
Figura 6 Efectos en la permeabilidad (a), solubilidad (b) y absorción (c) de diferentes fármacos modelo en función de la combinación con diferentes excipientes a un pH constante.....	28
Figura 7 Valores de pKa de algunos fármacos ácidos y básicos.....	32
Figura 8 Influencia del pH de la solución electrolítica en la efectiva movilidad electroforética de un ácido débil monovalente en la electroforesis capilar.....	34
Figura 9 Mecanismos de transporte a través de la membrana celular.....	42
Figura 10 Equipo de Karl Fisher.....	47
Figura 11 Esquema teórico de un DSC que muestra algunos eventos encontrados en el análisis por DSC.....	48
Figura 12 DSC que muestra la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), Temperatura de recristalización endotérmica ( $T_c$ ) y entalpía ( $\Delta H_c$ ).....	50
Figura 13 Esquema de un aparato de DSC.....	51

---

Figura 14 Compuestos enantiómeros.....	54
Figura 15 Naproxeno.....	56
Figura 16 Redes de Bravais.....	58
Figura 17 Ejemplos de hábitos cristalinos.....	59
Figura 18 Caracterización de sólidos farmacéuticos.....	61
Figura 19 Cristales por micrografía de la forma $\alpha$ -Carbamazepina y $\beta$ -Carbamazepina.....	66
Figura 20 Tamiz usado para la prueba de distribución de tamaño de partícula... .....	71
Figura 21 Sistema de disco estacionario para la determinación de Disolución Intrínseca.....	75
Figura 22 Diversos tipos de isothermas de adsorción.....	82
Figura 23 Picnómetros para determinación de densidad relativa.....	85
Figura 24 Determinación del ángulo de reposo.....	95
Figura 25 A) Efecto de la temperatura en la concentración de un liofilizado de acetilcolina 20 mg <sup>27</sup> B) Aumento de peso en la Rifampicina por efecto de diferentes porcentajes de humedad.....	98
Figura 26 Estabilidad de la aspirina en diferentes soluciones buffer a diferentes valores de pH.....	99
Figura 27 Diagrama de decisiones para los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente.....	100
Figura 28 Diagrama propuesta para selección de sales para principios activos farmacéuticos.....	104

---

---

**ÍNDICE DE TABLAS**

Tabla 1 Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de fármacos.....	6
Tabla 2 Términos de solubilidad.....	15
Tabla 3 Solubilidad experimental calculada en agua a una temperatura entre 22-24°C, calculada de acuerdo a la ecuación de Yalkowsky.....	21
Tabla 4 Sistema de clasificación biofarmacéutica.....	23
Tabla 5 Ejemplos de fármacos de administración oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo a SCB.....	27
Tabla 6 Valores de literatura de pKa de varios fármacos.....	31
Tabla 7 Valores de pKa determinados por electroforesis capilar.....	35
Tabla 8 Comparación de los valores obtenidos experimentalmente y con programas de predicción de log P.....	40
Tabla 9 Comparación del porcentaje de absorción en humanos y la permeabilidad de diferentes fármacos en células Caco-2.....	45
Tabla 10 Diferentes respuestas del cuerpo humano ante la actividad de los enantiómeros.....	55
Tabla 11 Algunos fármacos y excipientes con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica.....	63
Tabla 12 Comparación en la clasificación del tamaño de partículas de acuerdo a la USP 32 y la FEUM 9ª edición.....	68
Tabla 13 Relación del numero de tamiz con el sistema americano de clasificación.....	72

## INDICE

---

Tabla 14 Valores de Disolución Intrínseca para el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en función del pH.....	77
Tabla 15 Fármacos higroscópicos.....	79
Tabla 16 Cambios en la masa de excipientes al exponerse a humedades relativas de 75-95%, después de la absorción de humedad.....	81
Tabla 17 Densidad de diferentes compuestos.....	88
Tabla 18 Correspondencia entre las propiedades de flujo y el ángulo de reposo de acuerdo a la USP 32.....	93
Tabla 19 Escala de fluidez.....	97

## CAPÍTULO I.- INTRODUCCIÓN

En la práctica de la medicina clínica, la mayoría de las consultas culminan en la prescripción de un medicamento. Pocas veces nos detenemos a pensar en los pasos que están involucrados en el desarrollo de este medicamento, que alguna vez fue sólo una molécula, y damos por hecho la existencia de estos comprimidos, inyectables, cremas, etc. El presente trabajo pretende describir el riguroso y arduo proceso de preformulación así como el tiempo en el que demora y consiste el proceso que vive esta molécula antes de su formulación como una determinada forma farmacéutica.

La preformulación incluye la investigación y el desarrollo de una nueva molécula que sigue un proceso prolongado dentro de ciertas pautas generales, de acuerdo con el "Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de fármacos" de los Investigadores y Productores Farmacéuticos de América:

- Sólo una pequeña fracción de las moléculas descubiertas o sintetizadas llega a comercializarse (solo 5 de los 5,000 compuestos pasan a estudios clínicos a realizarse en humanos, de estos 5 solo 1 será aprobado para comercializarse).<sup>31</sup>
- La inversión requerida en tiempo y dinero a lo largo del proceso es muy importante (siete a 15 años y decenas a centenares de millones de dólares).
- Hay múltiples aspectos involucrados: científicos, éticos, comerciales, regulatorios, legales, etc.



- No todos los productos aprobados son útiles, y no todos persisten en el mercado para siempre.
- Algunos son retirados por efectos adversos, y otros se vuelven obsoletos después de cierto tiempo.

Las nuevas moléculas – candidatas a ser los medicamentos del futuro- surgen a partir de una variedad de estrategias:

- Diseño molecular racional, y síntesis en el laboratorio.
- Síntesis de análogos de una molécula exitosa, ya aprobada (derivados modificados a partir de un fármaco líder).
- Inteligente aprovechamiento del azar – hallazgo casual.<sup>50</sup>

El proceso de preformulación es largo y complejo, involucra grandes costos y pocas posibilidades de éxito. De las muchas moléculas identificadas y ensayadas muy pocas llegan a los estantes de las farmacias, siendo descartadas la mayoría en distintas etapas del proceso. La complejidad del proceso es manejada por una diversidad de disciplinas científicas que incluye Químicos Orgánicos, Biólogos Moleculares, Toxicólogos, Médicos, Farmacólogos, Bioquímicos y Científicos de la Computación. Todos participan en alguna etapa del proceso, lo que en parte explica los enormes costos involucrados.<sup>43</sup>

De acuerdo a lo escrito por Leonor González Tavares en su tesis doctoral, paralelamente a la consecución de las pruebas necesarias para completar el conocimiento farmacotológico y farmacocinético de la molécula seleccionada, surge la necesidad de complementar los estudios para su caracterización y cuantificación, así como de iniciar la etapa de preformulación.<sup>26</sup>

---

El conocimiento que tienen los investigadores científicos sobre nuevos fármacos está creciendo rápidamente y actualmente están abordando enfermedades más complejas. Con el entendimiento base sobre como funciona la enfermedad en cuestión, el primer paso en la etapa de preformulación de un nuevo medicamento es identificar un objetivo específico que sea un punto focal prometedor para una enfermedad – por ejemplo, una molécula que juega un rol crucial en una enfermedad en particular.

Equipos de Químicos, Farmacólogos y Biólogos monitorean miles de componentes – sean químicos o desarrollados a través de la Ingeniería Genética – con el objetivo de generar compuestos líderes. Estas moléculas tienen algunas propiedades deseables pero los investigadores deben realizar modificaciones para intensificar su actividad o minimizar efectos secundarios – un proceso llamado optimización acelerada. De este proceso surgen cientos de moléculas activas potenciales.

Incluso luego que un medicamento es descubierto, equipos de Ingenieros, Biólogos, Químicos y Físicos deben pasar largas horas diseñando procesos para fabricar a gran escala los resultados obtenidos por un solo científico en su banco de investigación. Frecuentemente experimentos prometedores no son reproducibles a gran escala – la reacción química puede desprender demasiado calor, causar una explosión o emanar gases tóxicos. La investigación puede fracasar porque no se logra fabricar el fármaco en forma segura debido a la incompatibilidad del fármaco y excipientes.<sup>82</sup>

### **1.1 OBJETIVO GENERAL**

- Proporcionar una guía para establecer un programa de preformulación como parte del desarrollo de formas de dosificación seguras, eficaces y estables.

### **1.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Presentar relaciones entre las propiedades fisicoquímicas del fármaco antes del diseño de la forma farmacéutica, con el efecto biológico, proponiendo una guía para determinar las propiedades fisicoquímicas del principio activo.
- Mostrar características fisicoquímicas del principio activo y componentes de la formulación, que tienen influencia en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico.

## **CAPITULO II.- PREFORMULACIÓN**

La preformulación se integra por la realización de diferentes estudios que tienen como finalidad conocer la compatibilidad, eficacia y estabilidad que tendrá el principio activo con los excipientes en una forma farmacéutica, que generalmente se encuentra supeditada a exigencias clínicas.

Los componentes son elegidos de acuerdo a su función específica de manera intencionada para obtener la forma farmacéutica deseada, aunque no siempre esto es posible obtener dicha forma farmacéutica.

La elección de una u otra forma de dosificación estará supeditada a las propiedades fisicoquímicas del fármaco en la forma farmacéutica, a su tolerancia y, consecuentemente, a la búsqueda de recursos tecnológicos para contrarrestar los problemas que se presenten, a la vez que se consideren también para dicha elección otros dos factores, tales como el proceso tecnológico y la forma más aceptada en el mercado para este grupo terapéutico.

La tabla 1 muestra, de acuerdo a lo realizado para aprobar un medicamento por la FDA, los pasos a seguir y el tiempo transcurrido durante ellos desde el descubrimiento de un nuevo fármaco hasta la aprobación del mismo para su venta en el mercado. En el planteamiento de un programa de preformulación se debe considerar, además del grupo terapéutico al que pertenece el principio activo, los datos fisicoquímicos de que se dispone y aquellos otros de interés obtenidos en el programa general de desarrollo de la molécula.

II.- PREFORMULACIÓN

Tabla No. 1.- Proceso de descubrimiento, desarrollo y aprobación de fármacos.<sup>31</sup>

	ETAPA	AÑOS	POBLACION PARA TEST	PROPOSITO	SUCESOS DESTACADOS
	<b>DESCUBRIMIENTO Y PRUEBAS PRECLINICAS</b>	6.5	Laboratorio y estudios en animales	Evaluaciones de seguridad, actividad biológica y formulaciones	5,000 moléculas evaluadas
<b>Archivo IND se envía a la FDA</b>					
	<b>FASE I</b>	1.5	20 a 100 voluntarios sanos	Determinar seguridad y forma farmacéutica	
<b>Pruebas Clínicas</b>	<b>FASE II</b>	2	100 a 500 pacientes voluntarios	Evaluar efectividad y búsqueda de efectos secundarios	Solo 5 moléculas de las 5,000 evaluadas entran a pruebas clínicas
	<b>FASE III</b>	3.5	1,000 a 5,000 pacientes voluntarios	Confirmar efectividad, monitoreo de reacciones adversas por uso a largo plazo	
<b>Archivo NDA se envía a la FDA</b>					
	<b>FDA</b>	1.5	Proceso de revisión y aprobación		1 molécula aprobada
15 EN TOTAL					
	<b>FASE IV</b>	Adicional estudio post-mercadeo requerido por FDA			

➤ **IND.**- Investigational New Drug. **NDA.**- New Drug Application.

Además se debe de elaborar un resumen que responda a los siguientes puntos:

- CLASE TERAPEUTICA
  
- NOMBRE QUÍMICO, ESTRUCTURA Y PESO MOLECULAR
  
- CARACTERÍSTICAS FÍSICAS Y FISICO-QUÍMICAS
  - ❖ Propiedades organolépticas: color, olor, sabor
  - ❖ Punto de fusión
  - ❖ Forma, tamaño de partícula y superficie específica
  - ❖ Propiedades cristalinas y polimorfismo
  - ❖ Constante de ionización
  - ❖ Coeficiente de reparto
  - ❖ Higroscopicidad
  - ❖ Solubilidad
  - ❖ Velocidad de disolución
  - ❖ Densidad, porosidad y compresibilidad
  - ❖ Propiedades de flujo
  
- TÉCNICAS DE CARACTERIZACIÓN Y CUANTIFICACIÓN
  - ❖ Análisis elemental
  - ❖ Espectroscopia de absorción
  - ❖ Espectrofotometría Ultravioleta visible
  - ❖ Espectrofotometría Infrarroja
  - ❖ Resonancia Magnética Nuclear
  - ❖ Espectro de masas
  - ❖ Cromatografía de Líquidos de Alta Resolución

❖ Otras técnicas: Análisis térmico diferencial, reacciones químicas características, rotación óptica, cromatografía de gases, etc.

- CARACTERÍSTICAS FARMACOTOXICOLÓGICAS Y FARMACOCINÉTICAS

A partir de todos los datos disponibles se elabora un programa de preformulación que incluye los siguientes estudios:

- DESARROLLO DE PREFORMULACIÓN
- CARACTERÍSTICAS DE ESTABILIDAD
  - ❖ Estabilidad en solución
  - ❖ Estabilidad al estado sólido
  - ❖ Compatibilidad con excipientes

El programa sobre la investigación y el desarrollo de un nuevo fármaco así como el lugar en el que se encuentra la preformulación dentro de este programa se describe en la figura 1, la cual muestra un esquema para indicar cada paso a seguir para llevar a cabo este programa.

## II.- PREFORMULACIÓN

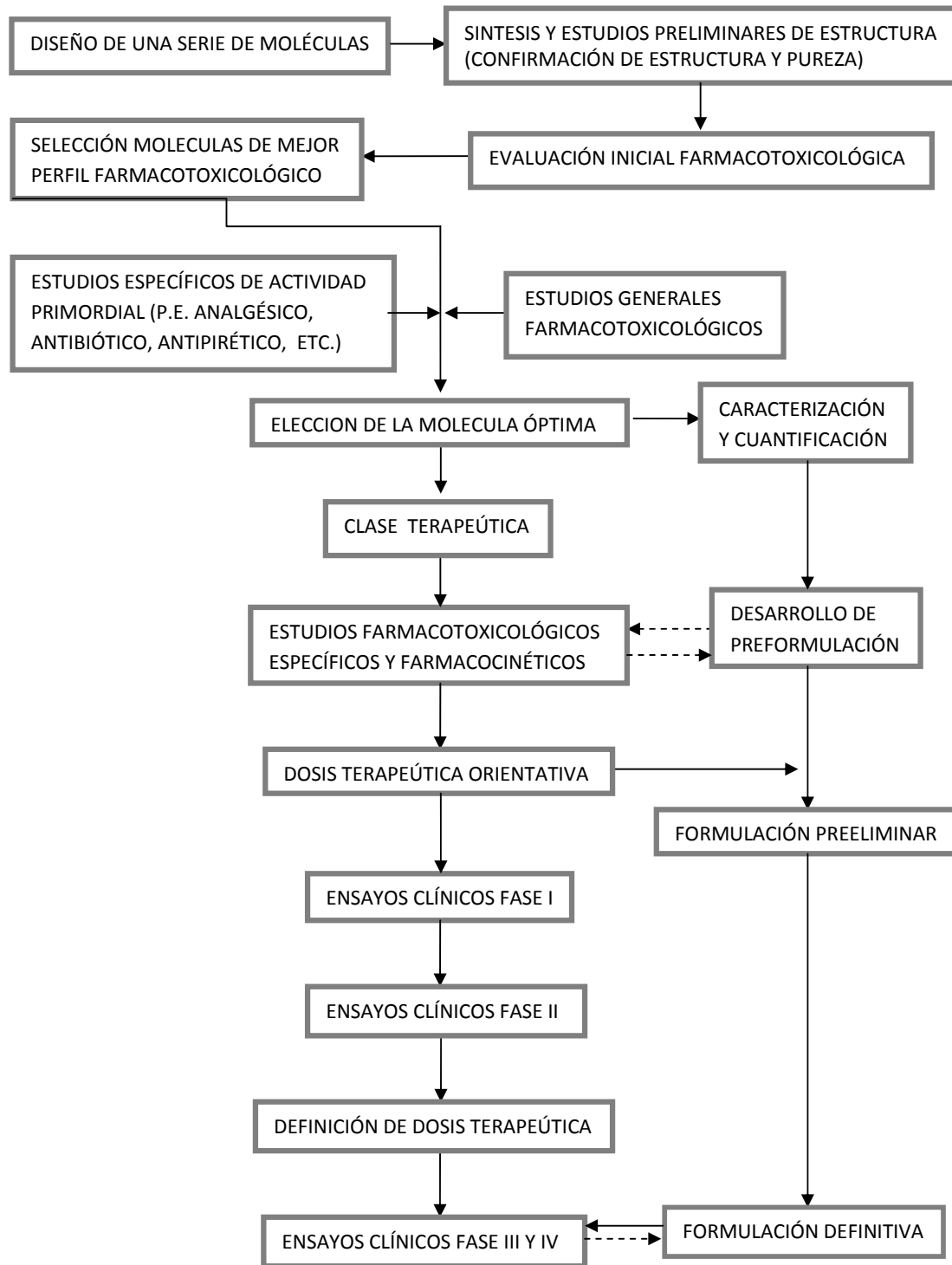


Figura No. 1 Planteamiento de las distintas etapas para el estudio de nuevas moléculas desde su diseño hasta su comercialización.<sup>26</sup>



## 2.1.- PROTOCOLO DE PREFORMULACIÓN

Es de vital importancia incluir en el desarrollo de una forma farmacéutica un protocolo para la fase de preformulación, con lo que se tendrá una guía y una recopilación organizada de la búsqueda bibliográfica y de los resultados experimentales obtenidos.

Los protocolos experimentales utilizados en la preformulación para confirmar la estabilidad de los productos formulados deben de realizarse tanto en solución como en estado sólido, ya que el mismo fármaco (sal) se utilizará en forma de solución para formas inyectables y de manera sólida para capsulas, por ejemplo.<sup>66</sup>

La descripción del principio activo farmacéutico y las interacciones entre él y los excipientes, ayudan a comprender el impacto de las variables de procesamiento en las propiedades de los productos elaborados. Los protocolos de preformulación han sido diseñados para cumplir los requisitos de un determinado compuesto.

Este protocolo para la descripción de los principios activos farmacéuticos (preformulación farmacéutica) debe de incluir lo siguiente:

- Transiciones de fase y cambios microscópicos
- Investigación de formas polimórficas
- Pruebas de solubilidad
- Permeabilidad

- Determinación de pKa
- Estudios de estabilidad acelerada
- Estabilidad en estado sólido y en solución
- Identificación de productos de degradación
- Estudios de compatibilidad de principios activos y excipientes
- Mediciones del tamaño de las partículas y distribución de tamaño de partículas
- Descripción física de los sistemas de administración de medicamentos y mejora de vehículos
- Solución de problemas en los procesos y las formulaciones existentes
- Preparación y calificación de estándares de referencia analíticos de impurezas y sustancias relacionadas
- Higroscopicidad
- Espectro UV-VIS
- Confirmación de la estructura
- Determinación del coeficiente de partición
- Fotoestabilidad<sup>74</sup>

## **CAPÍTULO III.- PROPIEDADES ORGANOLÉPTICAS**

Las propiedades organolépticas son características físicas que pueden presentarse de manera intrínseca por el principio activo y los demás componentes de la formulación o que se confieren a las formas farmacéuticas tales como apariencia, color, olor, sabor, homogeneidad, textura, u otros; los cuales se determinan a través de los sentidos.<sup>54</sup>

### **3.1 COLOR**

El color es generalmente una propiedad inherente a la estructura química de la molécula, relacionada con cierto nivel de insaturación, así como con la presencia de cromóforos tales como grupos  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{NO}_2$  y  $-\text{CO}^-$ . Algunos compuestos pueden presentar cierta coloración a pesar de ser compuestos saturados, debiéndose a menudo este fenómeno a la presencia de impurezas y/o productos de degradación. Una variación significativa de color en sustancias sometidas a condiciones extremas: calor, oxígeno y luz, puede ser un factor limitante en la estabilidad del producto, sobre todo cuando se formula como inyectable, aun cuando no se hayan apreciado cambios en la estabilidad química. Existen escalas de colores bien definidas que permiten comparar el color de soluciones líquidas y sólidos. Estas características generalmente se determinan por espectrofotometría UV e IR.

### 3.2 OLOR

El olor también es una propiedad inherente a los grupos funcionales presentes en la molécula. Puede darse el caso de una sustancia inodora y que, sin embargo, en algún lote presente un olor debido a disolventes residuales, siendo necesario entonces el determinar si ha sido adecuadamente secada. Esta propiedad se determina por cromatografía de gases, en la figura 2.B se muestra la detección de los olores por el sistema nervioso humano, así como la localización de dicho órgano.

### 3.3 SABOR

Las sustancias no tienen en general un sabor<sup>\*1</sup> único: lo que se percibe suele ser una sensación compleja originada por uno o más de los gustos<sup>\*2</sup> básicos: ácido, salado, dulce y amargo. Los productos que presentan gustos ácidos, salados y dulces permiten -en general- establecer reglas asociadas a las funciones químicas o a la estructura química del producto. Los gustos salinos provienen en general de sales inorgánicas; los gustos dulces pueden predecirse a partir de la estructura química; los gustos ácidos están definidos por funciones carboxílicas en productos orgánicos y en el gusto característico de los ácidos inorgánicos. El gusto amargo no obedece a reglas y en general suelen presentarse gustos amargos en estructuras químicas muy dispares. Sin embargo, en aminoácidos y péptidos de bajo peso molecular existen reglas bastante bien documentadas para predecir el gusto.<sup>26, 71</sup>

\*1 Sensación que ciertos cuerpos producen en el órgano del gusto.

\*2 Sentido corporal con el que se perciben sustancias químicas disueltas, como las de los alimentos. Sabor que tienen las cosas. (<http://www.rae.es/rae.html>)

La figura A muestra la distribución y tipos de papilas gustativas en la lengua.

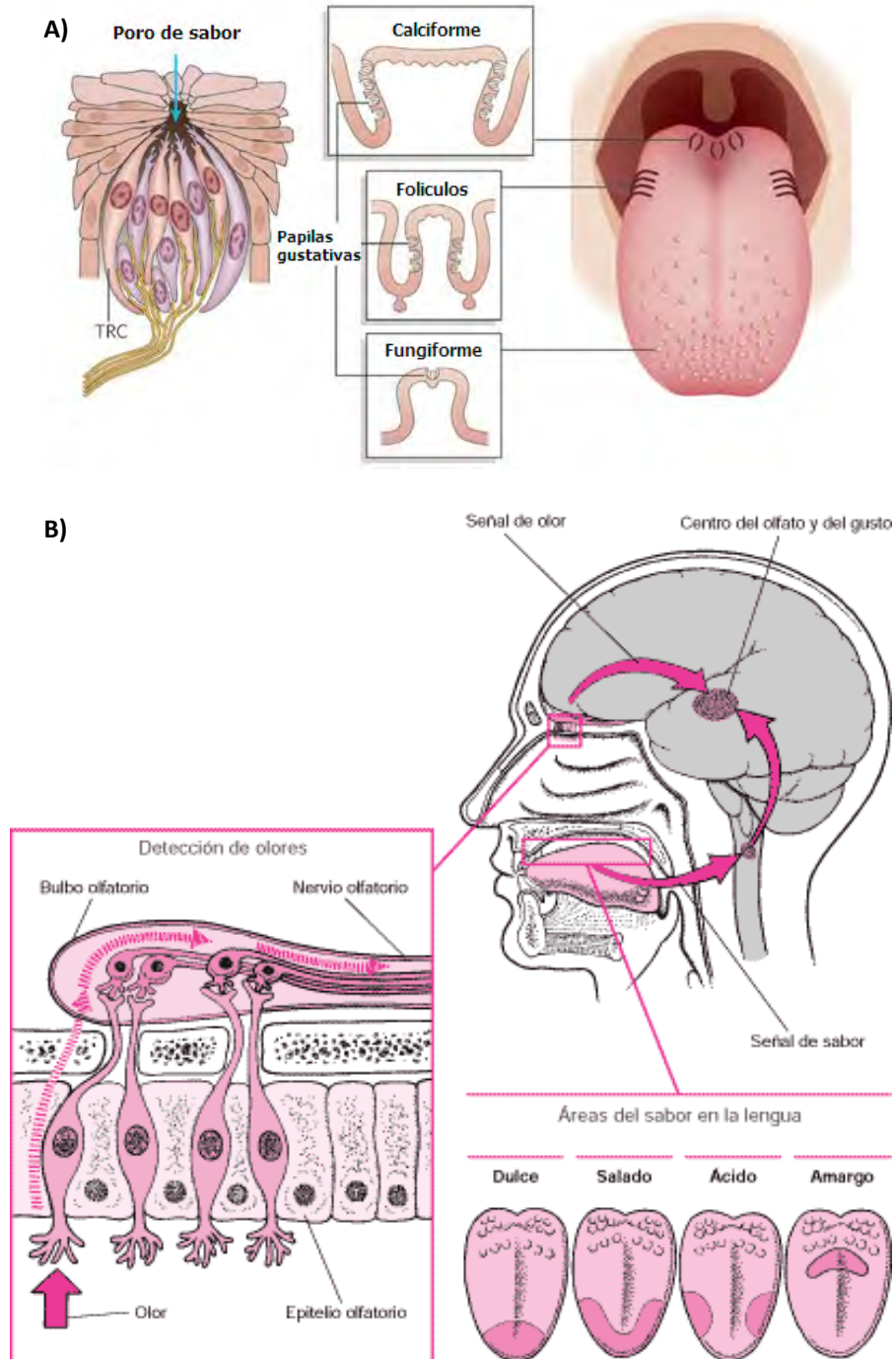


Figura No. 2 Detección de olores y áreas de distribución del sabor en la lengua.<sup>13,</sup>

## CAPÍTULO IV.- SOLUBILIDAD

Siempre que se menciona la solubilidad, se debe entender que es el grado de disolución de un polvo dentro de 30 min en un disolvente a la temperatura de 25°C, con agitación vigorosa durante 30 segundos a intervalos de 5 minutos. Esta propiedad se expresa de acuerdo con los siguientes términos mostrados en la tabla número 2:

Tabla No. 2 Términos de solubilidad.<sup>22</sup>

<b>Término</b>	<b>Partes de disolvente en volumen requeridas para 1 parte de soluto</b>
<b>Muy soluble</b>	Menos de una parte
<b>Fácilmente soluble</b>	De 1 a 10 partes
<b>Soluble</b>	De 11 a 30 partes
<b>Poco soluble</b>	De 31 a 100 partes
<b>Ligeramente soluble</b>	De 101 a 1 000 partes
<b>Muy ligeramente soluble</b>	De 1 001 a 10 000 partes
<b>Casi insoluble</b>	Más de 10 000 partes

El término “parcialmente soluble” se utiliza en el caso de una mezcla en la que solo una parte de sus componentes se disuelve. Para los casos de solubilidad de un líquido en otro líquido, la anterior tabla es aplicable considerando la densidad del soluto. El término “miscible” se utiliza para describir un líquido que es miscible en todas las proporciones con el disolvente indicado.<sup>22</sup>

Las sustancias no se disuelven en igual medida en un mismo disolvente. Con el fin de poder comparar la capacidad que tiene un disolvente para disolver un producto dado, se utiliza una magnitud que recibe el nombre de *solubilidad*. La capacidad de una determinada cantidad de líquido para disolver una sustancia sólida no es ilimitada. Añadiendo soluto a un volumen dado de disolvente se llega a un punto a partir del cual la disolución no admite más soluto (un exceso de soluto se depositaría en el fondo del recipiente), se dice entonces que está sobresaturada. Pues bien, la solubilidad de una sustancia respecto de un disolvente determinado es la concentración que corresponde al estado de saturación a una temperatura dada.

Las solubilidades de sólidos en líquidos varían mucho de unos sistemas a otros. Así a 20 °C la solubilidad del cloruro de sodio (NaCl) en agua es 6 M y en alcohol etílico (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), a esa misma temperatura, es 0,009 M. Cuando la solubilidad es superior a 0,1 M se suele considerar la sustancia como soluble en el disolvente considerado; por debajo de 0.1 M se considera como poco soluble o incluso como insoluble si se aleja bastante de este valor de referencia.

El pH de la solución, es un factor principal en la solubilidad de fármacos con grupos ionizables ya que ello ayuda a determinar la absorción del fármaco en el cuerpo, los fármacos con características ácidas son más solubles en soluciones básicas y debe mantenerse la solución a un pH dos unidades arriba del pKa del fármaco, mientras que los fármacos básicos son menos solubles en las soluciones básicas y más solubles en las soluciones ácidas, para lo que deben mantener un pH en solución dos unidades por debajo del pKa.

Además se presenta un tercer tipo de fármaco ionizable, los anfóteros, que son aquellos que tienen características ácidas y básicas por lo que presentan dos valores de pKa, además este tipo de fármacos generalmente tienen una menor solubilidad debido a estas características, para ello debe de mantenerse la solución en un pH que no se encuentre entre los valores de pKa de los grupos ionizables del fármaco. Es importante conocer el efecto del pH sobre el fármaco, debido a que este va a tener una mayor o menor absorción de acuerdo a la solubilidad que presente a los diferentes pH de los fluidos del organismo.

La solubilidad depende de la temperatura; de ahí que su valor vaya siempre acompañado de la temperatura de trabajo. En la mayor parte de los casos, la solubilidad aumenta al aumentar la temperatura. Se trata de procesos en los que el sistema absorbe calor para apoyar con una cantidad de energía extra el fenómeno la solvatación. En otros, sin embargo, la disolución va acompañada de una liberación de calor y la solubilidad disminuye al aumentar la temperatura.<sup>7</sup>

La solubilidad de un medicamento puede indicarse de diferentes modos. La Farmacopea y el Formulario Nacional de los Estados Unidos expresan la solubilidad de medicamentos mediante el número de mililitros de disolvente en los que se disuelve 1 g de medicamento. Por ejemplo, la solubilidad del ácido bórico viene dada en la Farmacopea de los Estados Unidos como sigue: 1 g de ácido bórico se disuelve en 18 mL de agua, en 18 mL de alcohol y en 4 mL de glicerina. La solubilidad también se expresa cuantitativamente en función de la molalidad y tanto por ciento.



### **Determinación de la solubilidad**

Aunque al farmacéutico, para la preparación de mezclas y combinaciones, solo le interesa, por regla general, la solubilidad aproximada de los fármacos y de las sustancias químicas, en algunos casos de investigación la solubilidad exacta de una sustancia puede ser útil como prueba de identificación, como criterio de su pureza y también como medio para estudiar las fuerzas intermoleculares.

Para poder determinar exactamente la solubilidad de compuestos sólidos es necesario tomar varias muestras.<sup>80</sup>

### **Elaboración de las curvas de calibración para cuantificación**

Por pesada en balanza analítica se preparan diez soluciones de concentración conocida, desde soluciones diluidas hasta muy cerca de la saturación a 25°C. Las soluciones son termoestabilizadas (colocadas dentro de un dispositivo con agitación dentro de una baño a temperatura constante) a 25°C durante media hora. A todas las soluciones termoestabilizadas se les determina el índice de refracción,  $n_D$  y la densidad,  $\rho$  a 25°C.

Finalmente se elaboraran curvas de calibración del índice de refracción en función de la concentración de fármaco expresada en porcentaje peso a peso (% p/p), según la Ecuación [1], mientras que con las medidas de densidad, se calcularan los volúmenes molares aparentes como se indica mas adelante.

$$\% \frac{p}{p} \text{ fármaco} = a(nD) + b \quad [1]$$

La siguiente figura muestra el efecto combinado que tiene los diferentes valores de pH (3, 5 y 7) así como el efecto de las diferentes concentraciones de beta-ciclodextrina ( $\beta$ -CD) en la solubilidad del diclofenaco (DCF) a 25°C:

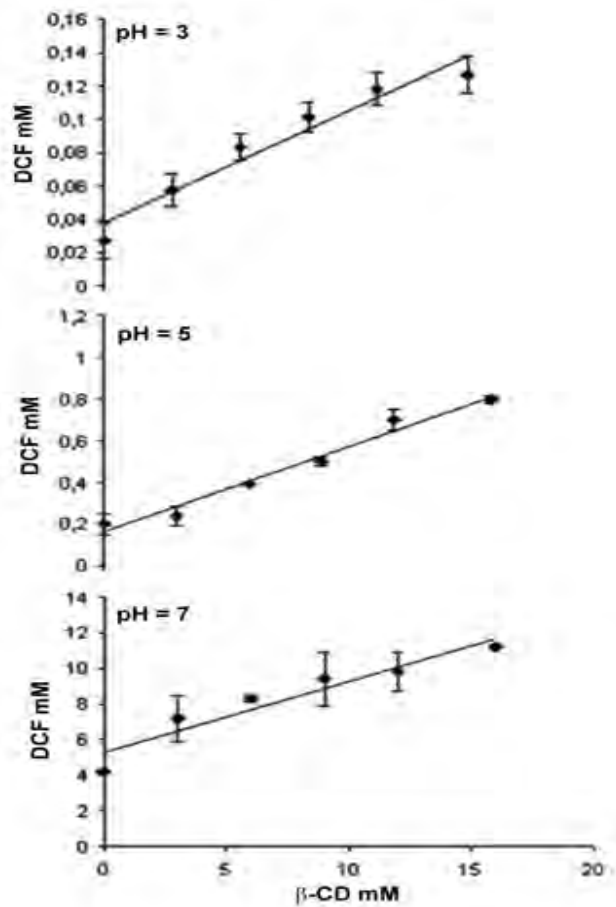


Figura No. 3 Efecto combinado de la concentración de  $\beta$ -CD y el pH en la solubilidad de DCF.<sup>39</sup>

---

### Determinación de la solubilidad

En frascos ámbar de 30 mL, se adicionan en exceso, determinadas cantidades de los principios activos en agua. Los frascos se cierran con tapas de polipropileno y agitados manualmente hasta la saturación a temperatura ambiente. Posteriormente los frascos se colocan en los termostatos a las diferentes temperaturas de estudio (25; 30; 35 y 40°C), durante al menos doce horas con agitación manual periódica. Después de este tiempo, las soluciones sobrenadantes se filtran para eliminar las partículas no disueltas, utilizando material precalentado para evitar posibles precipitaciones debidas a variaciones térmicas.

Seguidamente, a los sobrenadantes se les determina la densidad para facilitar la interconversión de valores de solubilidad entre unidades másicas y volumétricas. Finalmente, los sobrenadantes se diluyen gravimétricamente con agua y a las diluciones obtenidas se les determina el índice de refracción a 25,0°C. Estos valores se interpolan en las curvas de calibración para hallar la concentración de fármaco considerando la dilución realizada a la solución saturada.<sup>33</sup>

La tabla No. 3 nos muestra una serie de fármacos con sus respectivos valores de solubilidad determinados de acuerdo a la ecuación [2] de Yalkowsky:

$$\log S_{2\text{-mezcla}} = \log S_{2\text{-agua}} + (\sigma * f) \quad [2]$$

Donde  $\log S$  son las solubilidades de la mezcla y del agua expresadas en molaridad o fracción molar,  $f$  es el factor de potencia cosolvente-disolvente del sistema soluto-solvente, y  $\sigma$  es el índice de polaridad de los solventes, como el coeficiente de reparto octanol-agua, el parámetro de solubilidad de Hildebrand o la tensión superficial.<sup>24</sup>

Tabla No. 3.- Solubilidad experimental calculada en agua a una temperatura entre 22-24°C, calculada de acuerdo a la ecuación de Yalkowsky.<sup>37</sup>

Fármaco	Solubilidad (mg/mL)
Acido Benzoico	2.40
Carbamezapina	0.256
Clotrimazol	0.030
Digoxina	0.986
Estradiol	0.090
Hidrocortisona	0.418
Lidocaína	3.58

## CAPÍTULO V. CLASIFICACIÓN BIOFARMACÉUTICA

Es un método científico para clasificar a los fármacos, el cual se basa en la determinación de propiedades biofarmacéuticas (solubilidad y permeabilidad) que modifican la biodisponibilidad de los principios activos.

El objetivo de la guía del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (SCB) de acuerdo con el CDER (Centro de Investigación y Evaluación de Fármacos) de la FDA (Administración de Alimentos y Fármacos) sirve para mejorar la eficacia del desarrollo de medicamentos y el proceso de revisión para una mejor identificación de medicamentos con posibilidad de llegar a ensayos clínicos de bioequivalencia. Con ello la FDA puede recomendar métodos para clasificar los medicamentos de acuerdo a la disolución, forma farmacéutica junto con la solubilidad y permeabilidad de la sustancia activa.

La guía del SCB ha establecido que la solubilidad de los fármacos debe determinarse en medios acuosos con un rango de pH de 1.0 a 7.5 y a una temperatura de 37°C, es recomendado el uso del método de agitación del frasco o de titulación, o bien un análisis por un ensayo indicador de estabilidad validado. La permeabilidad intestinal puede ser determinada por:

- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* en humanos
- Estudios de perfusión intestinal *in vivo* o *in situ* en animales
- Experimentos de permeación *in vitro* con secciones de tejidos intestinales de humano o animales

- Experimentos de permeación *in vitro* a través de monocapas de células epiteliales.

De acuerdo al sistema, los fármacos se clasifican según sus características de solubilidad y permeabilidad como se muestran en la siguiente tabla:

**Tabla No. 4 Sistema de clasificación biofarmacéutica.**<sup>63</sup>

CLASE	SOLUBILIDAD	PERMEABILIDAD
I	Alta	Alta
II	Baja	Alta
III	Alta	Baja
IV	Baja	Baja

Un fármaco es considerado *altamente soluble* cuando la dosis terapéutica más elevada empleada es soluble en no más de 250 mL de medio acuoso en un intervalo de pH de 1.0 a 7.5. Por otro lado, un fármaco es *altamente permeable* cuando el grado de absorción en humanos es mayor o igual al 90% de una dosis administrada basada en un balance de masa o en comparación con una dosis intravenosa de referencia.

El SCB ha establecido que para considerar que un producto farmacéutico se *disuelve rápidamente* se tiene que cumplir que al menos el 85% de la cantidad de fármaco en la etiqueta se disuelve dentro de un intervalo de 30 min usando el aparato indicado en la USP como I o II con un volumen no mayor de 900 mL de las siguientes soluciones amortiguadoras:

- Fluido gástrico simulado sin enzimas (0.1 N HCl)
- Fluidos intestinales simulados sin enzimas (soluciones amortiguadoras pH 4.5 y pH 6.8)<sup>63</sup>

En la figura siguiente se muestra las diferentes vías de administración en el cuerpo humano así como su administración para fármacos enterales y parentales.

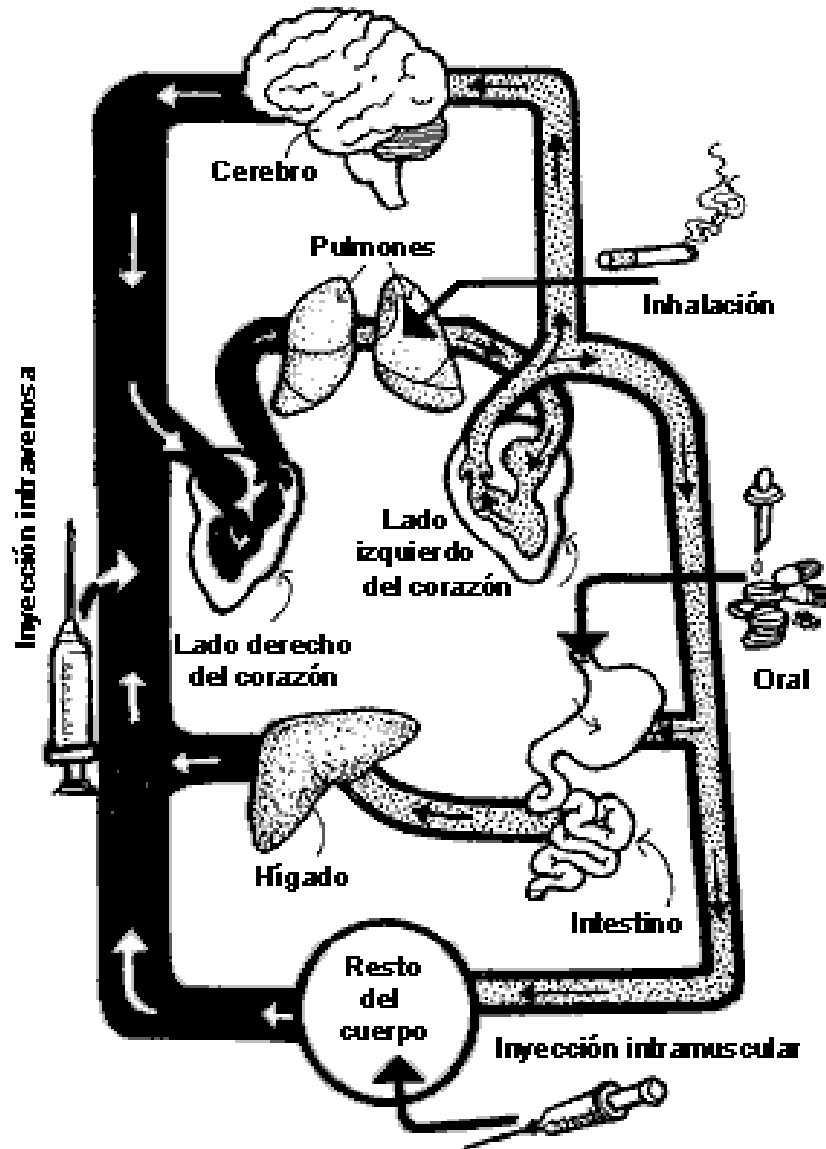


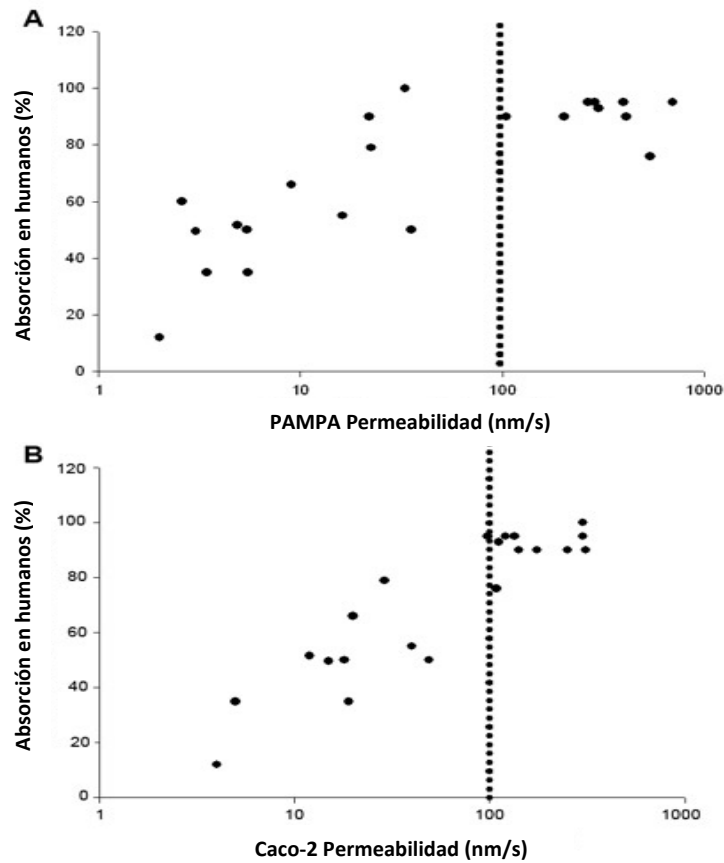
FIGURA No. 4 Esquemas de las vías de administración y distribución de los fármacos. Diferentes vías de administración de fármacos enterales o parentales (inhalación, intramuscular, intravenosa). Una vez dentro del cuerpo, el fármaco se distribuye por medio de la sangre a los diversos órganos y sistemas.<sup>12</sup>

También hay que considerar que un fármaco muy soluble al pH intestinal y que se absorba mediante difusión pasiva (es decir, su absorción no es específica de una zona) será el fármaco ideal para ser incluido en una forma farmacéutica, aunque puede ser difícil realizar la formulación. Por otro lado, un compuesto con baja solubilidad acuosa ( $<1$  mg/mL) también pueden administrarse mediante sistemas de liberación sostenida debido a su baja solubilidad. La ventaja de la baja solubilidad acuosa en relación con la liberación modificada no serviría de nada si el fármaco también presentara una baja permeabilidad para atravesar las membranas.

Una vez que ha sido disuelto el fármaco en el tubo digestivo, es importante considerar la permeabilidad. Para determinar la permeabilidad de un fármaco pueden emplearse modelos de cultivos celulares Caco-2. Los compuestos cuya permeabilidad,  $P > 4 \times 10^{-6}$  mm/s suelen presentar una absorción in vivo de más del 90%, mientras que si  $P < 0.5 \times 10^{-6}$  mm/s la absorción suele ser menor del 20%. Los fármacos con  $P < 0.5 \times 10^{-6}$  mm/s no suelen ser buenos candidatos para su administración en formulaciones líquidas.<sup>36</sup>

La siguiente figura nos muestra la relación que existe entre la permeabilidad en células Caco-2 y la absorción en humanos comparadas con la permeabilidad en membranas artificiales de permeación (PAMPA) y la relación de estas con la absorción en humanos.





**Figura No. 5** Correlación de la permeabilidad de fármacos en el mercado en ensayos PAMPA y con células Caco-2 y la absorción de los mismos en humanos.<sup>10</sup>

En la tabla numero 5 se muestran varios ejemplos de los fármacos de administración oral considerados dentro de la lista modelo que maneja la Organización Mundial de la Salud (OMS) clasificados de acuerdo al Sistema de Clasificación Biofarmacéutica por sus propiedades de solubilidad y permeabilidad.

Tabla No.5 Ejemplos de fármacos de administración oral en la lista modelo de la OMS de Medicamentos Esenciales de acuerdo a SCB.<sup>36</sup>

Fármaco	Solubilidad	Permeabilidad	Clasificación Biofarmacéutica
Acido Acetilsalicílico	Alta	Baja	III
Hidróxido de Aluminio	Baja	Baja	IV
Carbamezapina	Baja	Alta	II
Digoxina	Alta	Alta	I
Furosemida	Baja	Baja	IV
Ibuprofeno	Baja	Alta	II
Levonorgestrel	Alta	Alta	I
Metformina	Alta	Baja	III
Fenitoina	Baja	Alta	II
Acido Valproico	Baja	Alta	II

Los compuestos farmacológicos que satisfacen los requerimientos de solubilidad y permeabilidad deberán poseer, de ser posible:

- Una semivida biológica de entre dos y seis horas, para que no se acumule el fármaco en el organismo.
- Ausencia de metabolitos farmacológicamente activos, por ejemplo precedentes del metabolismo de primer paso. Pueden emplearse sistemas de liberación modificada con fármacos que sufren metabolismo de primer paso, pero este no debe ser tan intenso que solo queden metabolitos inactivos después de la absorción.
- Una dosis no mayor de 125-235 mg, con el fin de limitar el tamaño del sistema de administración. En algunos casos se supera esta dosis.<sup>6</sup>

El siguiente gráfico nos muestra mapas de gradientes de clasificación como modelo de los cambios en la permeabilidad (a), la solubilidad (b) y la absorción (c) de diferentes fármacos en función de la combinación con diferentes excipientes.

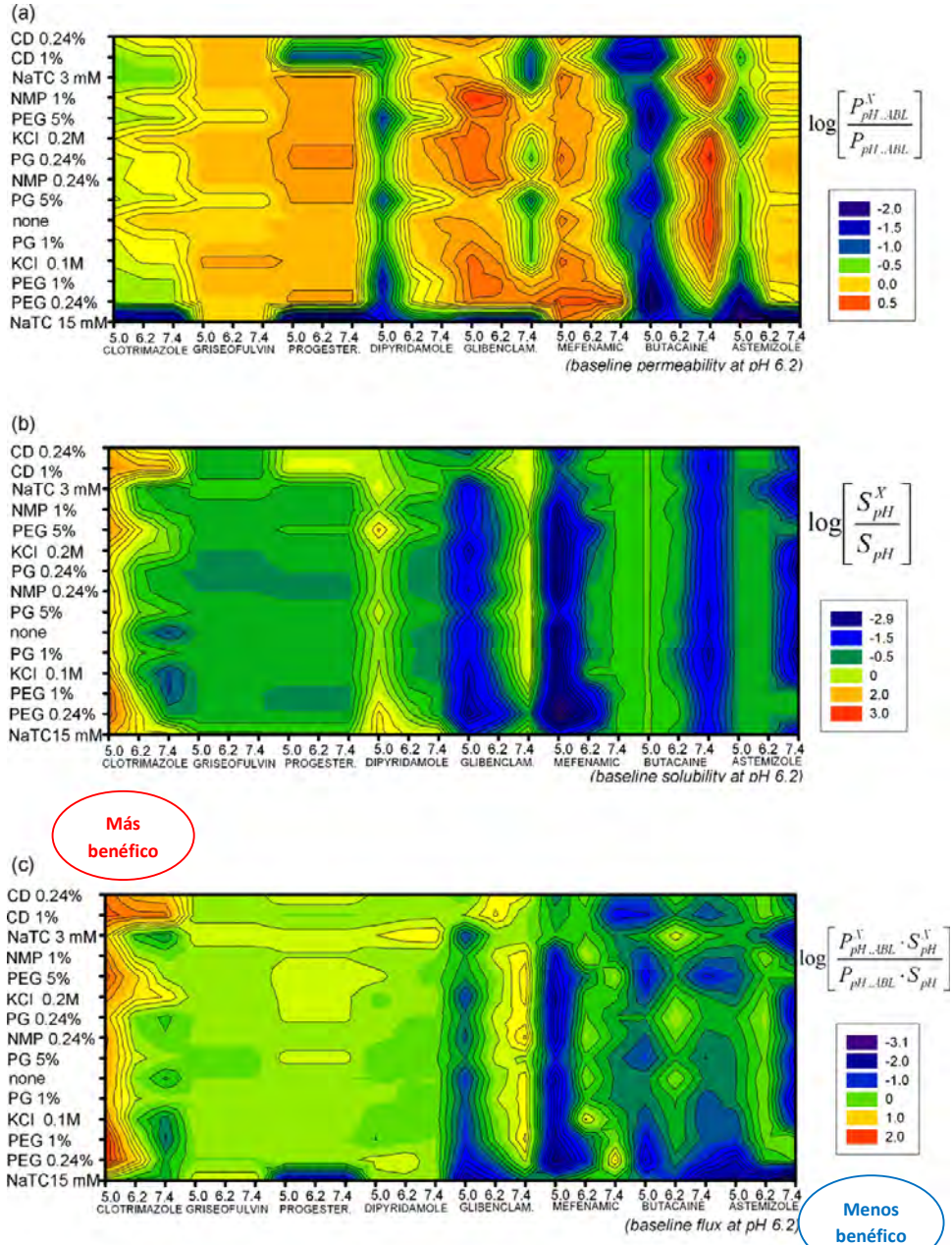


Figura No. 6 Efectos en la permeabilidad (a), solubilidad (b) y absorción (c) de diferentes fármacos modelo en función de la combinación con diferentes excipientes a un pH constante.<sup>8</sup>

De este modo es posible observar la compatibilidad del propio fármaco con diferentes excipientes, el efecto sobre la absorción intestinal en humanos la cual se determina por estas tres propiedades y como estas sirven para definir el tipo de formulación que será mas favorable para producir determinada forma farmacéutica.

Los mapas de gradiente de clasificación comprenden lo siguiente:

- a) Es un mapa de cambios de permeabilidad en función de diferentes excipientes compuesto por PAMPA-pH-Excipiente.
- b) Mapa de cambios de solubilidad en función de diferentes excipientes compuesto por Solubilidad-pH-Excipiente.
- c) Un mapa de cambios de absorción en función de diferentes excipientes compuesto por Absorción-Excipiente.

Los fármacos modelo que fueron utilizados son enlistados de acuerdo a como fueron mayormente favorecidas sus propiedades por la combinación con los diferentes excipientes:

1. Clotrimazol
2. Griseofulvina
3. Progesterona
4. Dipyridamol
5. Glibenclamida
6. Ácido menfenamico
7. Butacaina
8. Astemizol

Los mapas muestran en color verde aquellos casos de fármacos en los cuales se sigue manteniendo el valor de sus propiedades (no se presenta efecto sobre las mismas), mientras que el mayor efecto sobre un fármaco en sus propiedades se encuentra en el color naranja, y el peor caso se muestra en el color azul intenso.<sup>8</sup>

**CAPÍTULO VI.- IONIZACIÓN, PARTICIÓN Y ABSORCIÓN****6.1 pKa**

La solubilidad en función del pH de un principio activo ácido o básico está íntimamente relacionada con el valor del pKa, de modo que la solubilidad de los ácidos débiles se incrementa a pH más alcalinos, mientras que la de las bases débiles disminuye. pKa es la fuerza que tienen las moléculas de disociarse (es el logaritmo negativo de la constante de disociación de un ácido débil).

$$pK_a = -\log K_a$$

Una forma conveniente de expresar la fuerza relativa de un ácido es mediante el valor de su pKa, que permite ver de una manera sencilla en cambios pequeños de pKa los cambios asociados a variaciones grandes de Ka. Valores pequeños de pKa equivalen a valores grandes de Ka (constante de disociación) y, a medida que el pKa decrece, la fuerza del ácido aumenta.

Se podría esperar una mayor absorción de los principios activos débilmente ácidos, *administrados* por vía oral, en aquellos segmentos del tracto gastrointestinal donde el valor del pH fuese más ácido, puesto que la absorción está relacionada con la interacción de las moléculas que se encuentran en solución sin ionizar (más liposoluble). Los principios activos de carácter básico, por el contrario, serían absorbidos preferentemente en las zonas más alcalinas del intestino.

No obstante, no siempre se cumple esta relación, puesto que hay otros factores importantes que también han de ser considerados, como son la liposolubilidad de la sustancia y la fisiología del tracto gastrointestinal, ya que el intestino posee un área superficial muy superior a la del estómago.<sup>5</sup>

Históricamente, la valoración potenciométrica fue el método por excelencia para la medición del pKa. En una titulación potenciométrica, la muestra en caso de ser un compuesto ácido se titula con un compuesto de carácter básico, el curso de la titulación se monitorea con un electrodo para ver el cambio de pH. La determinación de esta constante actualmente se realiza por titulaciones potenciométricas para medir los valores de pKa de compuestos solubles en agua y se ha ido introduciendo la electroforesis capilar como otra opción para la determinación de dicha constante.

Existen varios compuestos que muestran valores de pKa de acuerdo a su carácter ácido o básico, en la tabla siguiente se muestran una serie de ejemplos de fármacos con su pKa en literatura.

**Tabla No. 6 Valores de literatura de pKa de varios fármacos.<sup>50</sup>**

<b>Fármaco</b>	<b>pKa</b>
<b>Ácido Benzoico</b>	4.21
<b>Ibuprofeno</b>	4.41
<b>Ketoprofeno</b>	4.23
<b>Resorcinol</b>	9.30, 11.06
<b>Ácido salicílico</b>	2.93
<b>Benzocaína</b>	2.51
<b>Imipramina</b>	9.49

### Método de Electroforesis Capilar

La determinación de los valores de pKa actualmente se realiza por electroforesis capilar que se basa en la observación de la movilidad de un fármaco ionizable o no ionizable en una serie de soluciones electrolíticas de fuerza iónica constante y con un pH diferente. Los valores de pKa se determinan mediante el ajuste de la movilidad del compuesto en función del pH en un modelo adecuado para el número de los grupos ionizables presentes en el fármaco.

La figura numero 7 nos muestra varios ejemplos de fármacos que se encuentran en una escala de pKa de acuerdo a su carácter como ácido o base del compuesto.

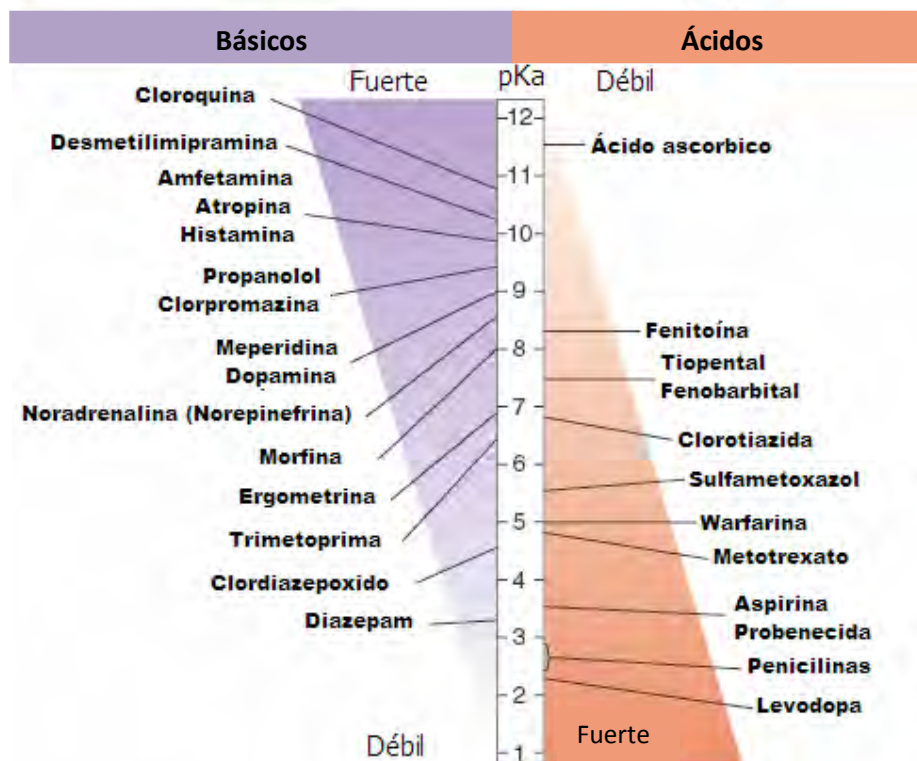


Figura No. 7 Valores de pKa de algunos fármacos ácidos y básicos.<sup>52</sup>

Las principales características de la electroforesis capilar para las mediciones de pKa son:

- 1) La electroforesis capilar es una técnica de separación, por lo que puede manejar las muestras impuras.
- 2) Los instrumentos son altamente automatizados y casi no requieren modificaciones para obtener altos rendimientos.
- 3) La información precisa de la concentración de la muestra no es necesaria. Solo es necesario registrar los desplazamientos de la muestra para realizar los respectivos cálculos.
- 4) El consumo de la muestra es mínimo.
- 5) Compuestos poco solubles son fáciles de manejar acompañados de un cromóforo adecuado (se utiliza comúnmente absorbancia UV para la detección).
- 6) No hay exigencias especiales en cuanto a la pureza de la soluciones electrolíticas y de la muestra.

Por extrapolación de los picos obtenidos en el desplazamiento por electroforesis a una grafica donde se observa el paso de una especie acida a una especie ionizada y después a una especie alcalina se observa en la figura número 8.



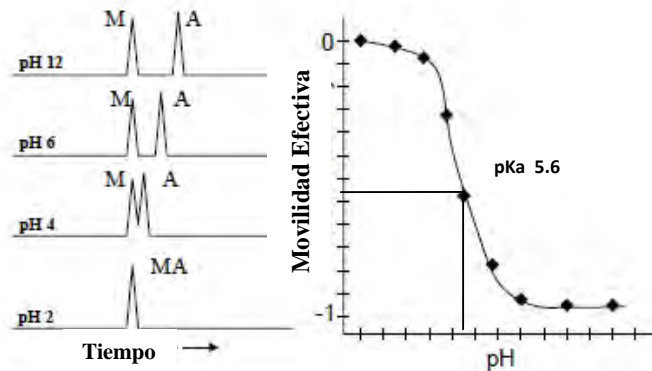


Figura No. 8 Influencia del pH de la solución electrolítica en la efectiva movilidad electroforética de un ácido débil monovalente en la electroforesis capilar. Las separaciones muestran el orden de migración de los aniones (A) y un compuesto neutro (M), utilizado como un marcador de flujo electroosmótico.<sup>51</sup>

#### *Proceso electroforético y condiciones de operación.*

Cuando se utiliza un capilar nuevo este debe de lavarse previamente 30 minutos con solución de NaOH 1.0 M, seguido de 30 minutos de lavado con agua desionizada 25°C. Antes de cada inyección, el capilar se prelava por 3 minutos con solución tampón. Después de cada inyección debe de realizarse un poslavado al capilar durante 3 minutos con agua desionizada, 3 minutos con solución de NaOH 0.1 M, y 5 minutos con agua desionizada para mantener la reproducibilidad adecuada al ejecutar la serie de inyecciones. Las inyecciones de muestra se realizan de un modo hidrodinámico en intervalos de 5 segundos bajo una presión de 1 lb/in<sup>2</sup> a 25°C. Las determinaciones deben de realizarse al menos por triplicado para garantizar la reproducibilidad del método. La detección se realiza a la onda de mayor longitud y con una tensión aplicada de 20 kV.

La identificación de los picos se realiza por medio de muestras enriquecidas con el fármaco para ser identificadas. El etanol se utiliza como un marcador neutral.<sup>35</sup>

Algunos valores de pKa de fármacos con diferentes grupos ionizables que se encuentran actualmente en el mercado se muestran en la tabla siguiente:

**Tabla No. 7 Valores de pKa determinados por electroforesis capilar.<sup>35</sup>**

<b>FARMACO</b>	<b>pKa1</b>	<b>pKa2</b>
<b>Ofloxacino</b>	8.11	6.05
<b>Ciprofloxacino</b>	8.24	5.86
<b>Norfloxacino</b>	8.38	6.22
<b>Ácido pipemidico</b>	8.18	5.42

## 6.2 Log P

Cuando una sustancia se disuelve en dos disolventes no miscibles entre sí, la relación de las concentraciones de dicha sustancia en cada uno de los disolventes es constante a una temperatura determinada. Esta constante se llama coeficiente de reparto:

$$k = \frac{C_1}{C_2}$$

Si tiene una sustancia soluble en un disolvente, pero más soluble en un segundo disolvente no miscible con el anterior, puede extraerse del primero, añadiéndole el segundo, agitando la mezcla, y separando las dos fases.<sup>20</sup>

El coeficiente de reparto (P) se define como la relación de las concentraciones en equilibrio ( $c_i$ ) de una sustancia disuelta en un sistema bifásico consistente en dos disolventes considerablemente inmiscibles. En el caso del n-octanol y del agua:

$$P_{ow} = \frac{C_{n-octanol}}{C_{agua}}$$

El coeficiente de reparto (P) es, pues, el cociente de dos concentraciones: se indica generalmente en forma de su logaritmo decimal (log P).

Cuando una sustancia se disuelve en dos disolventes no miscibles entre sí, la relación de las concentraciones de dicha sustancia en cada uno de los disolventes es constante a una temperatura determinada.<sup>9</sup>

También es importante considerar las reglas de Lipinski según refieren de manera empírica que un compuesto debe de cumplir ciertas características para poder ser un principio activo candidato a producir una forma farmacéutica que salga al mercado, estas propiedades son:

- Un log P menor o igual a 5 (Calculado según Hansch).
- Un peso molecular no mayor a 500.
- No contener mas de 5 grupos donadores de enlace de hidrogeno.
- No contener mas de 10 átomos de oxígeno y/o nitrógeno como aceptores de enlace de hidrogeno.<sup>16</sup>

### **Método de Agitación de Frascos**

Para la determinación de acuerdo a la Guía 107 de la OECD<sup>26,56</sup> se debe utilizar n-octanol de grado analítico y agua destilada o agua bidestilada. No debe de usarse el agua tomada directamente de un intercambiador de iones. Se debe preparar una solución stock de concentración conocida del fármaco en n-octanol, pre-saturados de agua. Esta solución debe ser almacenada en condiciones que garanticen su estabilidad.

Antes de la determinación de un coeficiente de reparto, los dos solventes que se van a utilizar deben encontrarse completamente saturados y a la temperatura a la cual se va a realizar el experimento. Para ello, es preciso agitar, dos frascos grandes, uno contenga n-octanol y una cantidad suficiente de agua, otro que contenga el agua con la suficiente cantidad de n-octanol, durante 24 horas en un agitador mecánico, y luego dejarlos reposar el tiempo suficiente para permitir que se separen las fases.

La prueba debe realizarse a una temperatura en el rango de 20 a 25°C, se mantiene constante en  $\pm 1^\circ\text{C}$ . Para una primera ejecución, se seleccionan una relación de volumen de n-octanol y agua, y una cantidad de sustancia en relación con la posibilidad de:

- La estimación preliminar del coeficiente de reparto,
- La concentración mínima de sustancia de ensayo en cada fase de análisis requeridos para la procedimiento,
- Una concentración máxima de la sustancia de ensayo en cada fase de 0,01 m/L.

Para una segunda corrida, la relación de volumen inicial es dividida por dos, y, para una tercera corrida, la relación de volumen inicial se multiplica por dos. En la segunda y la tercera corrida la cantidad de sustancia añadida puede ser diferente de la utilizada de la primera corrida con el fin de cumplir con los criterios anteriores.

Cada prueba se realiza por duplicado con las cantidades exactamente medidas de ambos disolventes y las soluciones stock se utilizan en las tres corridas. El sistema bifásico debe llenar casi completamente el volumen de los recipientes de ensayo. Esto ayudará a prevenir la pérdida de material debido a la volatilización. Los recipientes de ensayo se colocan en un agitador mecánico o se agitan con la mano.

Cuando se utiliza un tubo de centrífuga, como el recipiente de ensayo, se recomienda rotar el tubo a través de 180 ° sobre su eje transversal (aproximadamente un centenar de veces durante cinco minutos), permitiendo que el aire atrapado a subir a través de las dos fases.

La separación de las dos fases, en general, se logra por centrifugación, de preferencia realizarlo a la temperatura en la que se realizó todo el ensayo. Si se usa una centrífuga sin control de temperatura, los tubos de centrifugación deben mantenerse en la temperatura del ensayo durante al menos una hora antes del análisis.

Es necesario determinar las concentraciones del fármaco del ensayo en ambas fases, para la medición, se prefieren métodos específicos. Los métodos de análisis que pueden ser apropiados son: espectrofotometría UV-VIS, CG y CLAR. La cantidad total de fármaco presente en ambas fases debe calcularse y compararse con la cantidad originalmente introducido.

La fase acuosa por ejemplo debe ser separada cuidadosamente reduciendo al mínimo el riesgo de incluir trazas de n-octanol, esto se puede hacer usando una jeringa con una aguja extraíble. La jeringa debe inicialmente estar parcialmente llena de aire, el aire debe ser expulsado al pasar suavemente la capa de n-octanol. El volumen de la fase acuosa se retira, y después se retira rápidamente la jeringa y la aguja es desechada.<sup>28</sup>

A continuación se muestra un ejemplo con varios fármacos, al inicio estos se deben disolver en 1-octanol para obtener una concentración de 0,5 mg/mL para cumplir las especificaciones de las normas farmacéuticas. Para realizar el estudio se disolvieron por separado cada uno de los siguientes fármacos: carbamazepina, ácido clofibrico, diclofenaco, ibuprofeno, y propifenazona en diferentes relaciones de volumen de agua y 1-octanol. En todos los experimentos la cantidad total de volumen obtenido en los frascos del agua más 1-octanol fue de 20 mL. Para los frascos que contienen el disolvente de 1-octanol, los fármacos se añadirán directamente en un volumen de 500µL.

Después, los frascos se llevan al volumen final con agua hasta obtener la relación 1-octanol/agua deseada, por ejemplo 6mL 1-octanol más 14mL de agua (1-octanol proporción de 1:31/3) o 4 mL 1-octanol más 16 mL de agua (1-octanol proporción de 1:5). Se realiza un control para cada fármaco y cada una de las relaciones que se utilizo, de acuerdo a lo especificado por la OECD Guía No. 107. Las muestras se agitan a 20 rotaciones /minutos en intervalos de 105 minutos y después se centrifuga a 2000 vueltas / minuto. Todos los experimentos se llevan a cabo en condiciones de ambiente / temperatura de laboratorio de 21°C ± 1°C.

Actualmente existen varios programas de cómputo que ofrecen determinar el valor de log P, el cálculo es realizado de acuerdo a la descripción de la estructura del compuesto al cual se le desea determinar el valor de log P. La tabla numero 8 muestra una comparación de algunos fármacos a los cuales se determino el valor de log P de manera experimental y por diferentes programas para la predicción de esta característica.

**Tabla No. 8 Comparación de los valores obtenidos experimentalmente y con programas de predicción de log P.<sup>38</sup>**

<b>FARMACO</b>	<b>Kow Win</b>	<b>ACD</b>	<b>ClogP</b>	<b>Experimental</b>
<b>Atropina</b>	1.91	1.50	1.32	1.82
<b>Benzocaína</b>	1.80	1.95	1.92	1.97
<b>Carbamezapina</b>	2.25	2.70	1.98	2.32
<b>Dexametasona</b>	1.72	2.10	1.75	1.89
<b>Estradiol</b>	3.94	4.10	3.78	3.86
<b>Hidrocortisona</b>	1.62	1.40	1.70	1.65
<b>Ketoprofeno</b>	3.00	2.80	2.76	3.12
<b>Naproxeno</b>	3.10	3.00	2.82	3.26
<b>Paracetamol</b>	0.27	0.34	0.49	0.48

### 6.3 ABSORCIÓN

La absorción es el proceso de transporte del fármaco desde el lugar de administración hasta la circulación sistémica. La absorción de los fármacos viene determinada por sus propiedades físico-químicas, formulaciones y vías de administración. Las formas en las que se presentan los medicamentos (por ejemplo, comprimidos, cápsulas o soluciones) consisten en el fármaco y otros ingredientes.

Los medicamentos se formulan para poder administrarlos por diversas vías (oral, bucal, sublingual, rectal, parenteral, tópica e inhalatoria). Un requisito esencial para que cualquier fármaco pueda absorberse es que sea capaz de disolverse. Los medicamentos sólidos (por ejemplo, los comprimidos) pueden disgregarse y desintegrarse, pero la absorción sólo ocurre cuando el principio activo se disuelve.

**Absorción de soluciones.** La absorción de los fármacos que se administran v.o. en forma de solución depende de si éstos son capaces de superar los encuentros peligrosos con las numerosas secreciones GI, los bajos pH's y las enzimas potencialmente degradadoras. Por lo general, incluso si un fármaco es estable en el ambiente intestinal, una escasa fracción de él pasa al intestino grueso. Fármacos escasamente lipofílicos (de baja permeabilidad), como los aminoglucósidos, se absorben lentamente de la solución en el estómago y en el intestino delgado; para estos fármacos, la absorción por el intestino grueso se supone que será incluso más lenta, ya que la superficie de absorción es menor. En consecuencia, estos fármacos no son candidatos para formas de liberación controlada.

**Absorción de formas sólidas.** La mayoría de los fármacos que se administran v.o. se presentan en forma de comprimidos o cápsulas, sobre todo por economía, estabilidad y aceptación por parte del paciente. Antes de absorberse se deben desintegrar y disolver. La desintegración aumenta considerablemente la superficie del fármaco que entra en contacto con los líquidos GI y facilita su disolución y su absorción.



A menudo, durante el proceso de fabricación del medicamento se añaden los desintegrantes y otros excipientes (como disolventes, lubricantes, surfactantes, fijadores y dispersantes) para facilitar el proceso de desintegración. Los surfactantes aumentan la velocidad de disolución del fármaco al incrementar su humectación, solubilidad y dispersabilidad. Entre los factores que modifican o retrasan la desintegración de las formas sólidas figuran la excesiva presión ejercida en la elaboración del comprimido y la aplicación de recubrimientos especiales para protegerlo de los procesos digestivos GI. Los lubricantes hidrófobos (por ejemplo, el estearato de Mg) pueden recubrir el principio activo y reducir su biodisponibilidad.<sup>41</sup>

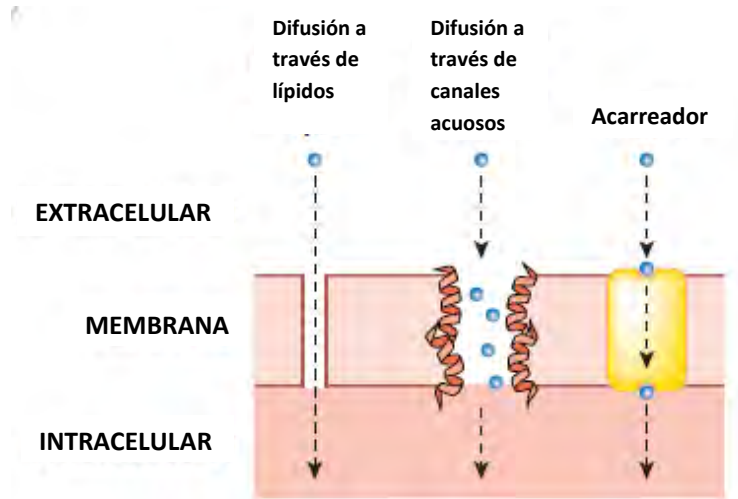
La absorción de un fármaco se define como el proceso por medio del cual éste atraviesa membranas y capas de células hasta llegar al torrente sanguíneo. El mecanismo de ingreso del fármaco al organismo usa los mismos mecanismos de transporte diseñados para movilizar compuestos de estructura similar.

Los principales mecanismos de transporte son los siguientes:

- *Difusión simple.* Depende de la existencia de un gradiente positivo de concentración (entre el medio administrado con el fármaco y la sangre).

La difusibilidad de una sustancia a través de las membranas biológicas depende de sus propiedades físicoquímicas, las sustancias polares de bajo peso molecular (hasta 600 daltons) pasan a través de los poros acuosos de las membranas, mientras que, las moléculas hidrófobas se difunden a través de las zonas lipídicas. En general, los lípidos penetran más fácilmente las membranas que las moléculas ionizadas.

- *El transporte activo, la endocitosis o la difusión mediada por un transportador.* son los mecanismos por los cuales se difunden los compuestos de peso molecular grande (sean polares o liposolubles) y los que se transportan en contra del gradiente de concentración.



**Figura No. 9 Mecanismos de transporte a través de la membrana celular.**<sup>52</sup>

La absorción de ácidos y bases débiles depende de su estado de ionización y por lo tanto del pH. Se transportan más fácilmente las formas no disociadas.

La cantidad absorbida depende de la velocidad de absorción y del tiempo de residencia del agente en la superficie de transporte.

La velocidad de absorción, en un sitio determinado, depende como todos los procesos de transporte de masa, del área de transferencia, del gradiente de concentración a través de la membrana y del coeficiente de transferencia de masa.

Una vez que el fármaco ha penetrado, el torrente sanguíneo lo arrastra bajando su concentración en la superficie interior de la membrana, así que a mayor flujo de sangre en el sitio, se incrementa el gradiente de concentraciones y se reduce la resistencia al transporte por lo que, será mayor la velocidad de absorción.

En las superficies del organismo cuya función principal es la absorción, normalmente se presentan una o más de las siguientes condiciones:

- alta irrigación sanguínea,
- tiempos de residencia prolongados
- superficies expandidas, ejemplo las vellosidades del intestino,
- películas muy delgadas, ejemplo los alvéolos pulmonares
- se pueden presentar combinaciones de estas características, como en el caso de intestino delgado donde se tiene la superficie expandida y el tiempo de residencia largo.

Los epitelios de absorción son al mismo tiempo las superficies de contacto del organismo con el ambiente y por lo tanto forman parte de las principales vías de administración.<sup>32</sup>

### **Método mediante células Caco-2**

Este método permite comparar la permeabilidad a través de monocapas celulares de crecimiento llamadas Caco-2. Primero se completa un ciclo de crecimiento durante 4 días en un suplemento con 2% de suero bovino (SSB) para determinar la permeabilidad a través de estas monocapas se ponen en un ciclo de crecimiento durante 21 días en el medio tradicional de 10% suero bovino fetal (SBF).

Para determinar las características de permeabilidad del metoprolol, manitol, y el taurocolato en el transporte transcelular, paracelular, y la actividad de las monocapas se determina en condiciones de crecimiento en medios de 2% SSB y 10% SBF. El análisis es la determinación de la expresión de la enzima fosfatasa alcalina, y la actividad de la bomba acarreadora de las membranas celulares también se llevan a cabo para examinar la diferenciación celular en el medio de 2% SSB.

Con ello es posible determinar la alta o baja permeabilidad de un fármaco, de este modo es posible extrapolarla y comparar a valores de absorción en el cuerpo humano. La tabla siguiente muestra una comparación entre el estudio del porcentaje de absorción determinado en humanos y por el método descrito anteriormente con células Caco-2.<sup>34</sup>

**Tabla No. 9 Comparación del porcentaje de absorción en humanos y la permeabilidad de diferentes fármacos en células Caco-2.<sup>42</sup>**

<b>FARMACO</b>	<b>Absorción en humanos (%)</b>	<b>Coefficiente de permeabilidad (mm/s) en 24 pozos</b>	<b>Coefficiente de permeabilidad (mm/s) en 96 pozos</b>
<b>Acetaminofem</b>	95	199 ± 14	135 ± 12
<b>Cafeína</b>	100	331 ± 27	410 ± 23
<b>Dexametasona</b>	100	120 ± 13	114 ± 11
<b>Ibuprofeno</b>	100	395 ± 40	523 ± 41
<b>Ketoconazol</b>	76	95 ± 8	208 ± 21
<b>Metoprolol</b>	95	137 ± 10	127 ± 10
<b>Ranitidina</b>	50	24 ± 5	58 ± 4
<b>Terbutalina</b>	73	29 ± 6	28 ± 4

## **CAPÍTULO VII.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS CON LAS MOLÉCULAS**

### **7.1 PUNTO DE FUSIÓN**

El punto de fusión se refiere al cambio del estado sólido al estado líquido de una sustancia, a la presión de 1 atm. En las sustancias puras, el proceso de fusión ocurre a un estrecho intervalo temperatura y el aumento de temperatura por la adición de calor se detiene hasta que la fusión es completa.

La determinación del punto de fusión es la primera indicación de pureza, ya que la presencia de cantidades relativamente pequeñas de impurezas se detectan por una disminución del valor, así como por un ensanchamiento del intervalo para esta constante. Llegado el punto de fusión, la sustancia cambia de sólido a líquido, siendo el *punto de equilibrio* entre los dos estados a lo que se denomina punto de fusión. En ese punto, la temperatura permanece sin variación. Cada elemento o sustancia llegan a punto de fusión a una temperatura característica.<sup>49</sup>

#### ***Método de Fisher-Johns***

Entre dos cubre objetos circulares (previamente desengrasados con acetona o éter y secos) colocar unos cuantos cristales de la sustancia (utilizar una muestra nueva en cada determinación) a la cual se le va a determinar el punto de fusión. Ponerlo en la depresión circular del bloque de aluminio calentando eléctricamente.

La velocidad de incremento de la temperatura se regula con ayuda de un reóstato, es importante realizar el calentamiento lentamente, y la muestra se observa mediante una lupa (para detectar los cambios físicos en la forma del cristal o descomposición del producto). Se debe anotar la temperatura a la cual empezó a fundir la sustancia y la temperatura a la cual terminó de fundir.<sup>75</sup>



Figura No. 10 Equipo de Karl Fisher.<sup>91</sup>

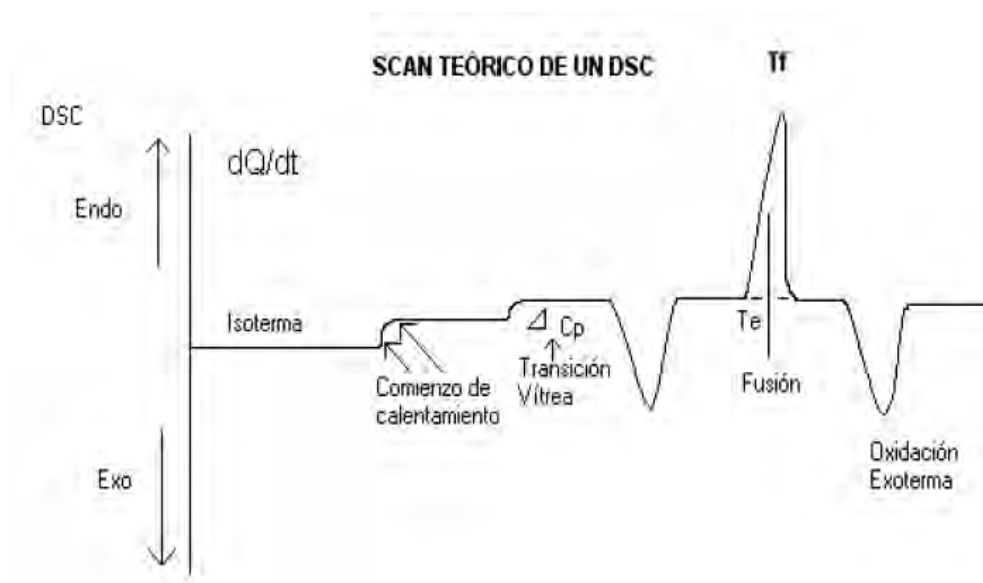
### **Método de Calorimetría Diferencial de Barrido**

Es una técnica termoanalítica que se usa para monitorear los cambios en la energía térmica asociados con las transformaciones físicas y químicas de los materiales como función de la temperatura. Por ejemplo, transiciones de una estructura cristalina a una estructura amorfa en un sólido, reacciones químicas, etc. En ambas transformaciones calor es liberado o absorbido.<sup>57</sup>

En la siguiente figura representa una grafica la cual se denomina "Termograma", en ella se muestran las transiciones mas frecuentes

observadas en el análisis calorimétrico. El comienzo de la temperatura extrapolada ( $T_e$ ) es la fusión.

La temperatura de fusión del pico ( $T_f$ ) así como los parámetros de medición son dependientes del instrumento. La transición vítrea esta determinada como punto de inflexión.



**Figura No. 11** Esquema teórico de un DSC que muestra algunos eventos encontrados en el análisis por DSC.<sup>62</sup>

Existen otros diseños que representan el flujo de calor de diferentes maneras: Las "endotermas" del lado positivo para "Compensación de Potencia DSC" y en el lado negativo para "Flux de calor DSC". La fusión, ebullición y sublimación son de tipo endotérmico lo que significa que necesitan energía, por otra parte la cristalización es del tipo exotérmico lo que significa que libera energía. Desolvataciones sin fusión son generalmente del tipo endotérmico. Transiciones en fase sólido-sólido y descomposiciones pueden ser de ambos tipos endotérmicos o exotérmicos.

De acuerdo a lo descrito por Eduardo Miranda Martínez en su tesis "Estudio de interacciones fármaco-excipiente en el estado sólido mediante el uso de análisis térmico", la fusión es un proceso endotérmico de primer orden en el cual los compuestos requieren una cantidad definida de calor (calor molar de fusión).

A través del DSC, la fusión se puede observar como un pico endotérmico (Figura 12). El ancho del pico define la pureza del compuesto cristalino una vez completada la fusión iniciando con los cristales mas pequeños de menor pureza y "perfección" y seguida por la fusión de los cristales de mayor tamaño y pureza.

La temperatura de fusión es la temperatura a la cual las 3 dimensiones ordenadas en el estado cristalino cambian al estado líquido desordenado. Se define esto en el comienzo de la temperatura de fusión extrapolada  $T_e$ , que se obtiene de la intersección de la línea base extrapolada previo a la transición con la principal orilla extrapolada, o como el pico de la temperatura de fusión,  $T_f$ . otra temperatura que describe el proceso de fusión es el comienzo de la misma,  $T_c$ , y el fin extrapolado de la transición.



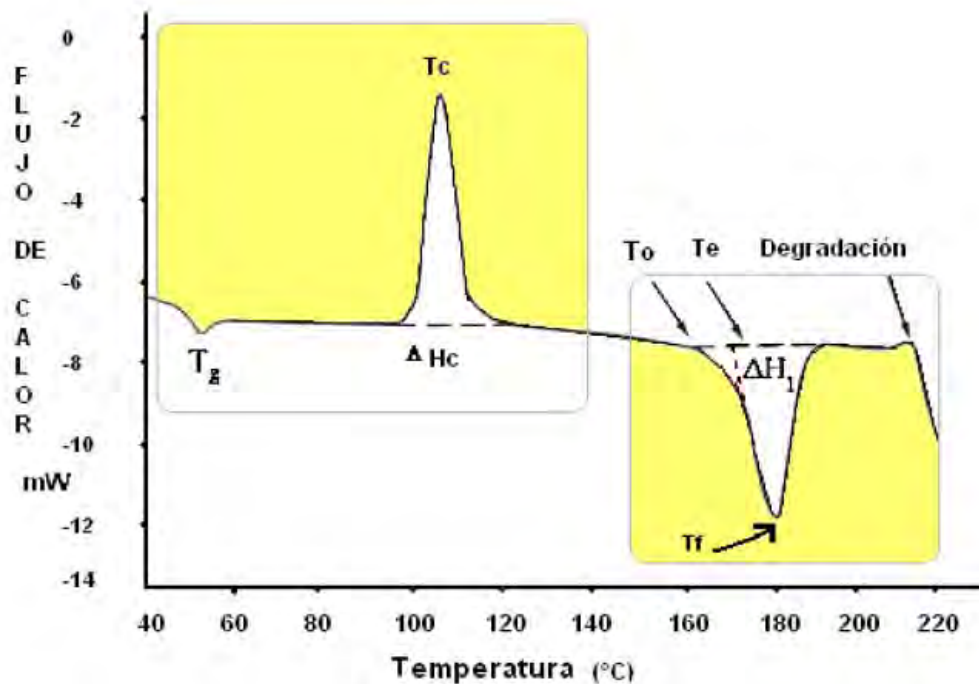


Figura No. 12 DSC que muestra la temperatura de transición vítrea ( $T_g$ ), Temperatura de recristalización endotérmica ( $T_c$ ) y entalpia ( $\Delta H_c$ ), inicio de la fusión ( $T_o$ ), inicio de la fusión extrapolada ( $T_e$ ), Temperatura de fusión del pico ( $T_f$ ), entalpia de fusión ( $\Delta H_f$ ) y el inicio de la degradación.<sup>62</sup>

El valor de la entalpia de fusión  $\Delta H_f$  se obtiene del área de la transición endotérmica, para ello es necesario realizar una adecuada selección de la línea base, debido a que esta afecta el área de transición endotérmica. La línea base generalmente se obtiene conectando el punto al cual ocurre una desviación de la línea (*inflexión*) al inicio del evento térmico y posterior a que la fusión se ha completado (*Línea punteada en el termograma*).

Existen algunas sustancias que sufren un cambio significativo en su capacidad calorífica debido a la fusión, se usan otras aproximaciones de línea base (tal como una línea base sigmoidal). La cristalización se puede presentar al enfriar después de la fusión y/o al calentar cerca de la temperatura de transición vítrea de sustancias amorfas.

La temperatura a la cual esto se presenta es la temperatura de cristalización,  $T_c$ . Con el DSC, la cristalización se observa como una transición exotérmica con una entalpía de cristalización,  $\Delta H_c$ .

La energía liberada cuando las moléculas, átomos o iones organizados dentro del estado sólido 3D esta relacionada con la energía atrapada del cristal. Algunos compuestos pueden cristalizar en diferentes arreglos moleculares llamados polimorfos.<sup>46</sup>

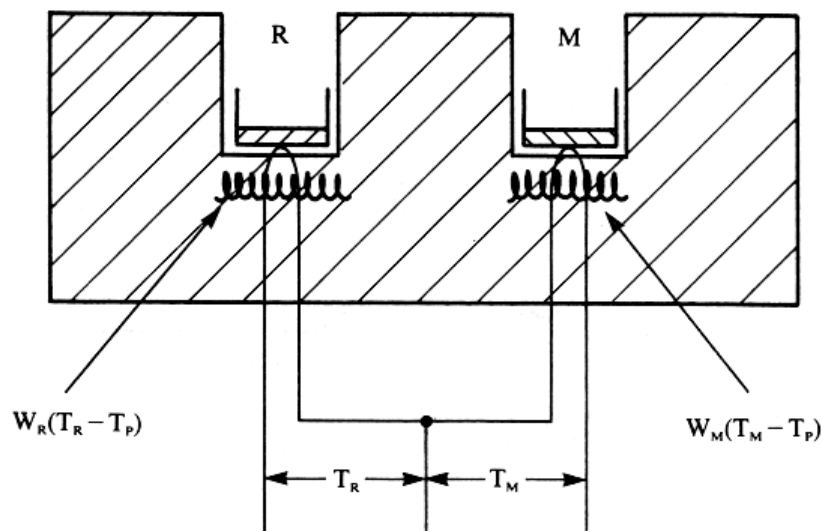


Figura No. 13.- Esquema de un aparato de DSC.<sup>2</sup>

### Determinación de la fusión por DSC

Para realizar la determinación del punto de fusión por DSC existen diferentes tipos de crisol para realizar las pruebas, de ahí que deba elegirse el más adecuado atendiendo al tipo de análisis o sustancia que se vaya a realizar. Debe tenerse en cuenta que deben ser inertes. Por ejemplo los crisoles de aluminio reaccionan con sosa, cementos y pueden formar aleaciones con algunos metales como el mercurio. Los crisoles de DSC más comunes son de materiales como: oro, vidrio, cobre, platino, zafiro.

Estos crisoles deben soportar las condiciones de presión y temperatura a que va a ser expuesto. El aluminio por ejemplo, es el más utilizado para compuestos farmacéuticos, ya que estos generalmente funden antes de llegar a los 400°C, y el crisol de aluminio funde hasta los 600°C.

Una vez elegido el crisol, en este caso aluminio de 50  $\mu$ L, se recomienda tarar el crisol y la tapa. Se pone una cantidad de muestra en el crisol entre 3-10 mg y se anota el peso neto de la muestra.

A continuación se realiza una pequeña perforación en la tapa para facilitar la salida de los posibles gases generados durante el ensayo y se cierra el crisol utilizando la prensa selladora. La muestra debe tener el mejor contacto posible con la base del crisol con objeto de favorecer la transmisión de calor durante el ensayo, para ello puede prensarse y cuando sea posible realizar un tratamiento térmico previo que permita que la muestra fluya y se distribuya homogéneamente en la base del crisol.

Cuando se investigan muestras desconocidas se debe anotar la masa total del crisol con muestra una vez cerrada, de esta forma se puede comparar con la masa después de la medida y detectar posibles cambios debidos a evaporación o descomposición, este dato puede ayudar mucho en la correcta interpretación de las curvas de DSC.

Se debe preparar otro crisol sin muestra de la misma forma que servirá como referencia.<sup>40</sup>

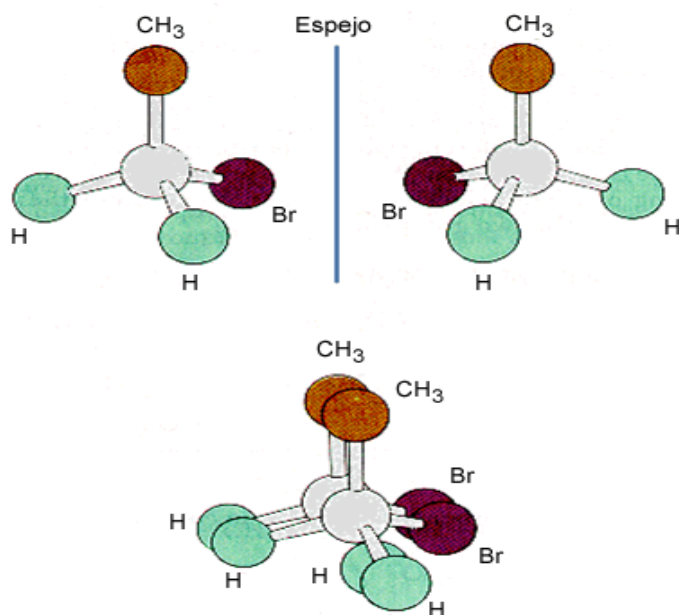
## 7.2 ENANTIOMERÍA

La enantiomería y el polimorfismo son dos temas fundamentales que hay que considerar en la elaboración de medicamentos. Así, trabajar con la forma activa del fármaco, permite obtener productos con la menor dosis terapéutica posible y la mayor efectividad farmacológica.

Los enantiómeros son estereoisómeros, isómeros con la misma composición química, pero que difieren únicamente en el arreglo espacial de sus átomos. Si las moléculas son imágenes especulares no superponibles son enantiómeros. Cuando los estereoisómeros no son enantiómeros, se denominan diastereoisómeros. Se están investigando y realizando síntesis orgánicas enantioselectivas, y la ventajas con respecto al uso de las mezclas racémicas reside en la disminución de la dosis y la reducción de los efectos adversos o tóxicos.

Existen diferentes métodos para realizar la determinación de los diferentes enantiómeros, algunos ya anteriormente mencionados dentro de este capítulo para realizar la determinación del punto de fusión como son la calorimetría diferencial de barrido (DSC) y el método de Fisher Johns, también estos se usan para la determinación de la enantiomería debido a que generalmente los compuestos enantiómeros suelen tener diferentes puntos de fusión.<sup>61</sup>

En la figura numero 14 se muestra como los enantiómeros son imágenes especulares, estas moléculas no son superponibles con sus imágenes especulares, ello quiere decir que son quirales.



**Figura No. 14 Compuestos enantiómeros<sup>86</sup>**

Los enantiómeros tienen propiedades físicas idénticas, excepto por la dirección en la que desvían la luz polarizada. Un ejemplo, son los 2-metil-1-butanoles, éstos tienen idénticos puntos de fusión y ebullición, densidades, etc. pero uno rota la luz polarizada en un plano a la derecha, y el otro, a la izquierda.

Las propiedades químicas de los enantiómeros también son idénticas, excepto cuando se hacen reaccionar con compuestos ópticamente activos. Si se comparan las velocidades de reacción de los dos enantiómeros estas son iguales; sin embargo, muchas veces los productos que se forman no son idénticos, sino que son enantiómeros entre sí.

En la industria farmacéutica la mayoría de los medicamentos se basan en este tipo de moléculas, donde la mayoría de los principios activos se componen de mezclas racémicas, es decir mezclas de enantiómeros en igual proporción.

Por otro lado esto puede llegar a ser un problema ya que mientras que un enantiómero puede tener un efecto benéfico en el organismo, la otra forma enantiomérica puede ser dañina o simplemente no causar efecto alguno. Debido a este problema la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) ha propuesto y exigido a todos los fabricantes de medicamentos realizar investigaciones sobre las propiedades de cada enantiómero a ser usados en los fármacos que existen en el mercado. De esta forma solo se podrán comerciar medicamentos que contengan un solo enantiómero con lo que se desea reducir los efectos secundarios causados por los medicamentos.

**Tabla No. 10 Diferentes respuestas del cuerpo humano ante la actividad de los enantiómeros.<sup>86</sup>**

<b>Fármaco</b>	<b>Enantiómero S</b>	<b>Enantiómero R</b>
<b>Limoneno</b>	Aroma a limón	Aroma a naranja
<b>Penicilamina</b>	Antiartrítico	Altamente toxico
<b>Propanolol</b>	Beta - bloqueador	Anticonceptivo
<b>Talidomida</b>	Teratogénico	Sedante

Otro ejemplo de quiralidad se presenta en los aminoácidos, que son necesarios para la vida, pero lo curioso es que solo los levógiros son utilizados por nuestro cuerpo, mientras que los dextrógiros no son de utilidad para el desarrollo de la vida.

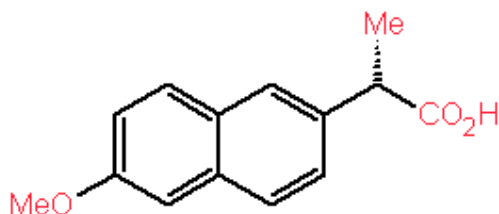
Anteriormente la mayoría de los fármacos sintéticos no eran quirales, sin embargo las que se derivan de productos naturales los son por ejemplo la penicilina. Considerando que en la producción de medicamentos se busca la mayor efectividad posible es necesario aplicar procesos más complejos.

Los medicamentos, constituidos de un sólo isómero actúan de una manera mucho más específica en comparación a las mezcla racémicas de la que provienen. Además, los avances tecnológicos contribuyen a que la separación de enantiómeros sea una opción factible.

Hay principalmente tres opciones para la obtención de enantiómeros simple:

### **Método a partir de mezclas racémicas**

Las mezclas racémicas son fáciles de hacer y existen muchas maneras de separarlas en enantiómeros. La resolución clásica utiliza un ácido o base quiral que forma una sal con la mezcla racémica.



**Figura No. 15 Naproxeno<sup>86</sup>**

Muchos medicamentos son hechos de ésta forma. El Naproxeno, por ejemplo, se obtiene usando una alcaliglucamina como agente de resolución. El método presentado anteriormente requiere cantidades estequiométricas de otro agente, este se puede realizar directamente por medio de métodos físicos.

Otras separaciones físicas similares pueden ser realizadas por sistemas de extracción o de membranas, en las que una fase contiene la muestra racémica y la otra contiene un selector quiral, el cual extrae uno de los enantiómeros.

La resolución puede ser efectuada mediante la conversión de uno de los dos enantiómeros en otro compuesto, este proceso se conoce como resolución cinética. En este tipo de resoluciones generalmente se utilizan agentes quirales o catalizadores, aunque en el caso de medicamentos esto no es muy funcional.

La fabricación de medicamentos a base de un sólo enantiómero constituye un avance muy importante en lo que a salud respecta. En un futuro cercano todos los medicamentos serán producidos de ésta forma. Más aún esta filosofía se extenderá a otras áreas de la química igualmente importantes como la producción de herbicidas, por ejemplo.<sup>86</sup>

### **7.3 CRISTALINIDAD Y POLIMORFISMO**

Las sustancias pueden existir en más de una forma cristalina, a esto se llama polimorfismo. Es una propiedad del estado sólido. El 90 % de los principios activos son sólidos, 1/3 de los compuestos orgánicos conocidos presenta polimorfismo.<sup>61</sup>

En el estado cristalino, las moléculas presentan un alto orden estructural dando una unidad tridimensional llamada celda unitaria.

La estructura total del cristal es generada por la repetición periódica de esa unidad de celda. En general, en las sustancias farmacéuticas, estas unidades están constituidas por más de una molécula. El número de redes espaciales posibles no es infinito, puesto que su geometría debe ser capaz de llenar todo el espacio sin dejar huecos.



En tres dimensiones, se puede demostrar que solo existen siete sistemas cristalinos independientes posibles: redes triclinicas, monoclinicas, rómbicas, tetragonales, hexagonales, romboédricas y cúbicas.

Estos sistemas dan lugar a catorce redes, denominadas redes de Bravais. En la figura 16 se muestran las celdas unitarias correspondientes a las redes de Bravais, es decir las entidades que, siendo la menor sub-división de la red, retienen las características generales de la misma.<sup>29</sup>

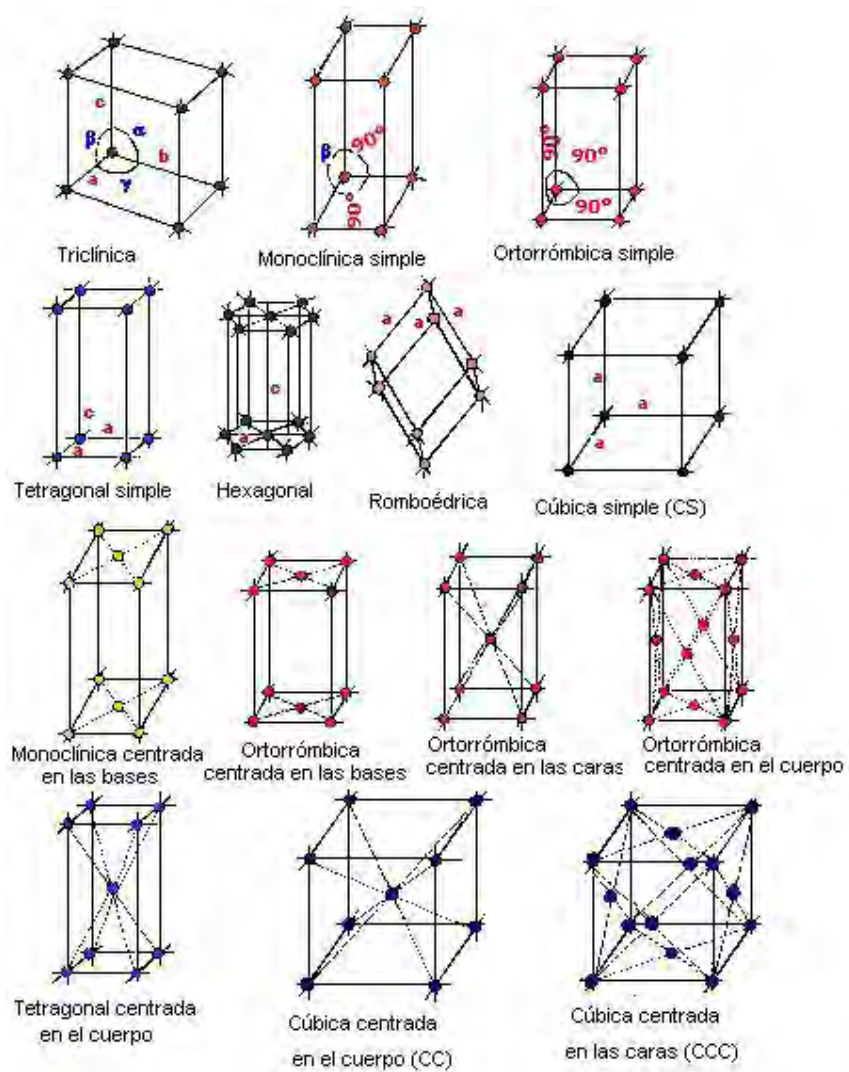


Figura No. 16 Redes de Bravais.<sup>90</sup>

Para describir los distintos sistemas cristalinos es necesario conocer los parámetros de la red, como se observan en la figura número 16, que definen el tamaño y la forma de cada celda unitaria.<sup>55</sup>

La unidad de celda cuando se repite en las tres dimensiones del espacio, va generando un cristal más grande hasta que se forma la estructura macroscópica de ese cristal, es decir su aspecto externo, llamado el ***hábito cristalino***.

Por ejemplo, en la siguiente figura se muestran los cristales y los tipos de hábitos que pueden tener que se denominan como tabulares, laminares, prismáticos, aciculares, cúbicos, en forma de platillo, etc.

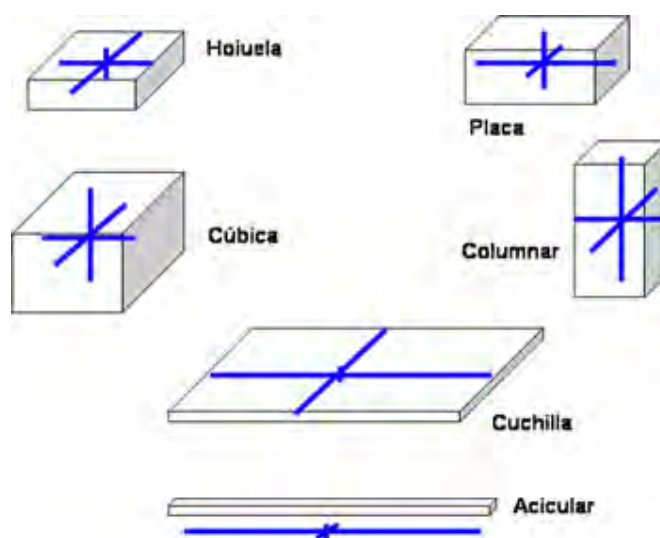


Figura No. 17 Ejemplos de hábitos cristalinos.<sup>30</sup>

Las distintas estructuras cristalinas ejercen fuertes efectos sobre los diferentes parámetros fisicoquímicos: solubilidad, volumen molar, capacidad calorífica, conductividad, densidad; viscosidad, tensión superficial, difusibilidad, dureza del cristal, forma del cristal y color, velocidad de disolución, entre otras. Todas estas propiedades están determinadas por la naturaleza del estado cristalino.

La forma solvatada de un fármaco es una entidad sólida en la cual una molécula de un disolvente es incorporado en relación estequiométrica en el retículo cristalino junto a las del principio activo. Así es que se tienen, **solvatos**, cuando se trata de un solvente de recristalización (benceno, hexano, n-propanol, etanol, acetato de etilo, etc.) e, **hidratos**, cuando se trata de moléculas de agua. Los hidratos y solvatos, por deshidratación pueden o no mantener la estructura cristalina.

El solvente, generalmente de recristalización, queda retenido dentro de la red por uniones puentes de hidrógeno o fuerzas de Van Der Waals. Estos compuestos se encuentran en la literatura como pseudopolimorfos.

Se tiene dos grandes grupos de sólidos, los **cristalinos** y los **amorfos**. Los amorfos carecen de un orden cristalino. Son formas NO cristalinas. La ausencia de energías de red estabilizantes, causa que la energía interna molar o entalpía molar de las formas amorfas sea mayor que la del estado cristalino. La siguiente figura muestra la distribución de los sólidos de acuerdo a las propiedades estructurales de los mismos.

La figura numero 18 representan un diagrama de caracterización de sólidos de uso farmacéutico de acuerdo a sus propiedades moleculares cristalinas.

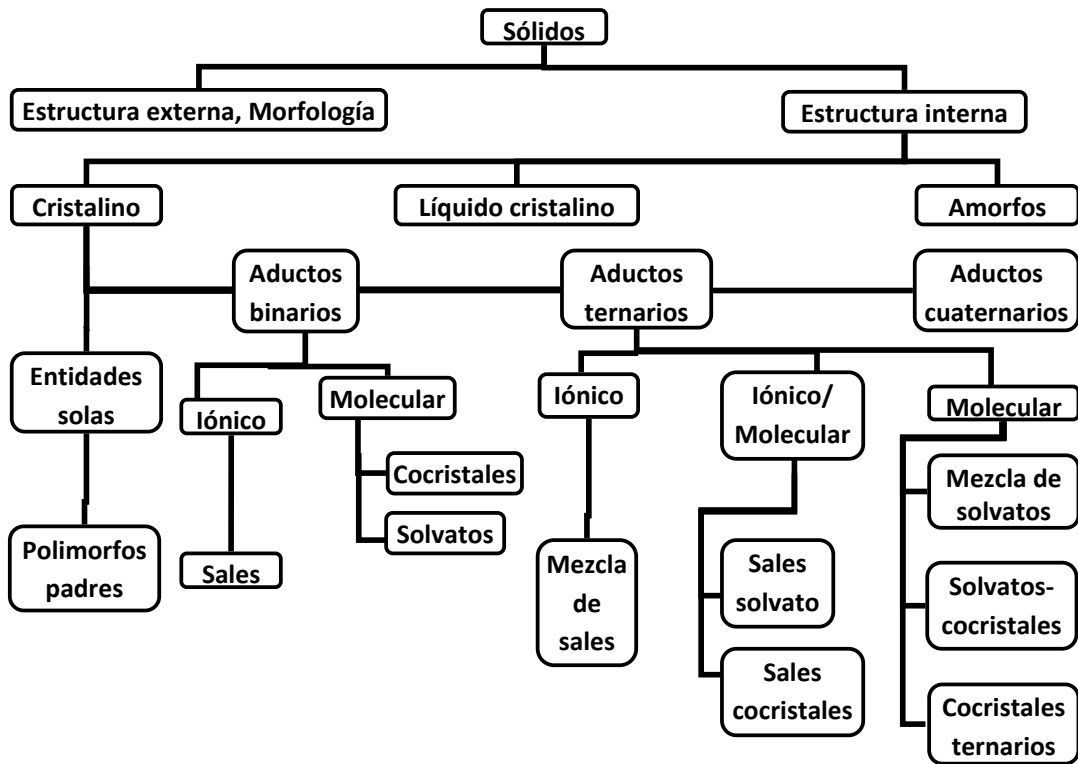


Figura No. 18 Caracterización de sólidos farmacéuticos.<sup>68</sup>

La ausencia de un orden, provoca que la entropía molar de las formas amorfas exceda la del estado cristalino. Por ello, se tiene una baja estabilidad y una alta reactividad, como consecuencia de una mayor energía libre de Gibbs. Los sólidos amorfos suelen ser hasta 1000 veces más solubles que las formas cristalinas.

Las formas amorfas son las preferidas en la preparación de inyectables, que deben ser reconstituidas, debido a las diferencias en las velocidades de disolución.

Desde el punto de vista termodinámico, siempre el cristal pasa de una forma menos estable a una forma más estable.

Desde el punto de vista farmacéutico, no siempre la forma más estable es la deseada, ya que al tener mayor estabilidad termodinámica es menos soluble, y en consecuencia será menos biodisponible.

### **Métodos de Determinación de Polimorfos**

Algunos de los métodos mencionados a continuación para la determinación de polimorfos fueron ya descritos con anterioridad dentro de este capítulo para la determinación del punto de fusión y de la enantiomería, además de estos mas adelante se muestran otros métodos para la determinación de la cristalinidad de los fármacos.

- PUNTO DE FUSIÓN.
- MÉTODOS DE ANÁLISIS TÉRMICO:
  - ❖ Análisis térmico diferencial (DTA).
  - ❖ Calorimetría diferencial de barrido (DSC).
  - ❖ Análisis termogravimétrico (TG)
- DIFRACCIÓN DE RAYOS X
- MÉTODOS ESPECTROSCÓPICOS:
  - ❖ Espectroscopia Infrarroja, las muestras en nujol o en KBr
  - ❖ Resonancia Magnética Nuclear con  $^{13}\text{C}$ . al estado sólido y de solución.
  - ❖ Espectroscopia Raman
    - TÉCNICAS MICROSCÓPICAS
  - ❖ Microscopía electrónica de barrido
  - ❖ Termomicroscopía
    - DETERMINACIÓN DE LAS SOLUBILIDADES Y PERFIL DE SOLUBILIDAD EN FUNCIÓN DEL PH
    - DETERMINAR EL ÍNDICE DE REFRACCIÓN DEL CRISTAL.<sup>41</sup>

La tabla numero 11 muestra ejemplos de diferentes fármacos y excipientes que tienen una capacidad polimórfica o pseudopolimórfica así como el número de polimorfos que forman debido a esta capacidad.

**Tabla No. 11 Algunos fármacos y excipientes con capacidad polimórfica o pseudopolimórfica.** <sup>19, 43, 59</sup>

<b>FÁRMACO</b>	<b>No. de polimorfos</b>
<b>Ácido acetilsalicílico</b>	I, II
<b>Carbamezapina</b>	I, II, III, IV
<b>Cloramfenicol</b>	I, II
<b>Clorhidrato de Clorpromazina</b>	I, II
<b>Fenilbutazona</b>	A, B, C
<b>Indometacina</b>	$\alpha$ , $\gamma$
<b>Lauril Sulfato de Sodio</b>	A, B, C
<b>Metropolol</b>	I, II
<b>Ritonavir</b>	I, II

## **CAPÍTULO VIII.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS CON LAS PARTÍCULAS**

### **8.1 FORMA**

La forma puede ser determinada por examen microscópico, bien usando microscopio óptico, preferiblemente con filtro de polarización, bien por microscopia electrónica de barrido.

Los términos de la FEUM 9<sup>a</sup> Edición para definir la forma o hábito son<sup>\*3</sup>:

1. Acicular: Partícula fina, en forma de aguja, de ancho y espesor similares.
2. Columnar: Partícula larga y fina, en forma de aguja, de ancho y espesor superiores a los de la partícula acircular.
3. Escama: Partícula fina y plana, de longitud y ancho similares.
4. Placa: Partículas planas de longitud y ancho similares pero mayor espesor que las escamas.
5. Listón: Partícula larga y fina en forma de hoja.
6. Cubos o Esferas: Partículas cúbicas o esféricas, de largo, ancho y espesor de dimensiones similares.

\*3 *Longitud*.- Es la medida más larga tomada de extremo a extremo de la partícula cuando está se encuentra orientada en paralelo a la escala ocular.

*Ancho*.- Es la medida más larga de la partícula tomada en ángulo recto a la longitud. (FEUM 9<sup>a</sup> Ed.)

Cada partícula se puede describir de manera adicional en los siguientes términos:

1. Bordes: Angulares, redondeados, lisos, filosos o fragmentados.
2. Óptica: Color (usando filtros de compensación del color apropiados), transparente, translúcida, opaca.
3. Defectos: Oclusiones, inclusiones.

En cuanto a las características de la superficie de las partículas cristalinas de distinto hábito, éstas se pueden describir en los siguientes términos:

1. Resquebrajada: División parcial, rotura o fisura.
2. Lisa: Sin irregularidades, proyecciones ni áreas rugosas.
3. Porosa: Con orificios o canales.
4. Áspera o rugosa: No lisa, con protuberancias o dispereja.
5. Punteada: Con pequeñas hendiduras.

La partícula se considera, en general, la unidad discreta más pequeña, sin embargo, en algunos casos, las partículas están asociadas. El grado de asociación se puede describir en los siguientes términos.

1. Laminar: Placas superpuestas.
2. Agregado: Masa de partículas adheridas.
3. Aglomerado: Partículas amalgamadas.
4. Conglomerado: Unión de dos o más tipos de partículas.
5. Esferulita: Grupo con estructura radial, partículas agrupadas en forma de racimos.



6. Drusa: Partícula recubierta de pequeñísimas partículas.<sup>22</sup>

En la siguiente figura se observan las dos distintas formas cristalinas de la carbamezapina ( $\alpha$  y  $\beta$ ).

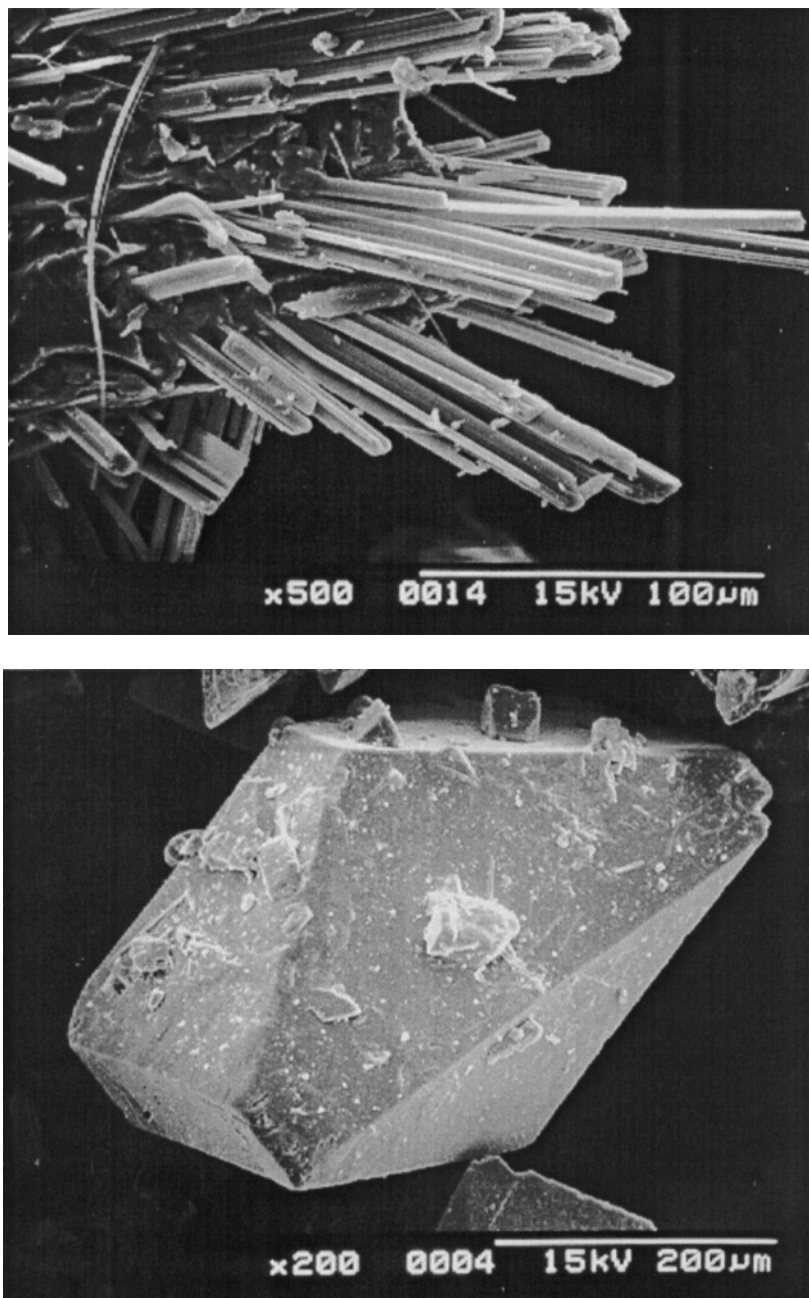


Figura No. 19 Cristales por micrografía de la forma  $\alpha$ -Carbamazepina y  $\beta$ -Carbamazepina.<sup>54</sup>

### **Método de Microscopía Óptica**

Es una técnica adecuada para partículas con un tamaño de 1  $\mu\text{m}$  o mayor, es sumamente recomendable para caracterizar partículas que no son esféricas. De acuerdo a la determinación farmacopeica estadounidense se debe de pesar una cantidad adecuada de polvo a analizar (10-100 mg) y suspenderla en 10 mL de un medio adecuado, en el que el polvo no se disuelva y agregar, si fuera necesario, un agente humectante. Suspender las partículas en un medio de densidad igual o similar y agitar para mantener la homogeneidad de la suspensión de partículas. Introducir una porción de la suspensión homogénea en una celda de conteo adecuada, observar en un área del microscopio que corresponda a no menos de 10  $\mu\text{g}$  del polvo a analizar. Contar las partículas cuya dimensión máxima supera el límite de tamaño indicado específico para cada sustancia.<sup>64</sup>

### **8.2 TAMAÑO DE PARTICULA**

El tamaño de las partículas se suele definir mediante dos parámetros: el diámetro medio y la superficie específica (superficie por unidad de peso), siendo imprescindible hacer referencia a la distribución de las mismas.

Normalmente cuando existen buenas propiedades de flujo, no es previsible que surjan problemas para efectuar una compresión directa; sin embargo, si son frecuentes las dificultades con las partículas de tamaño inferior, se recomienda llevar a cabo una granulación.

En cuanto a la distribución, para que las operaciones de mezclado y compresión se lleven a cabo correctamente, las partículas han de presentar una distribución unimodal con un bajo valor de dispersión, aunque normalmente una pequeña proporción de finos favorece una mejor fluidez del material.

En general en los procesos farmacéuticos se necesitan partículas cuyo tamaño sea menor de 1000  $\mu\text{m}$ . La USP categoriza cualquier tipo de polvo según su tamaño en la siguiente tabla:

**Tabla No. 12 Comparación en la clasificación del tamaño de partículas de acuerdo a la USP 32 y la FEUM 9ª edición.<sup>22, 64</sup>**

TÉRMINO	TAMAÑO DE PARTÍCULA	
	USP	FEUM
<b>Muy grueso</b>	Partículas mayores a 1000 $\mu\text{m}$	Partículas entre 2.380 - 0.840 mm
<b>Grueso</b>	Partículas entre 355 - 1000 $\mu\text{m}$	Partículas entre 0.840 - 0.420 mm
<b>Moderadamente fino (Semigrueso)</b>	Partículas entre 180 - 355 $\mu\text{m}$	Partículas entre 0.420 - 0.250 mm
<b>Fino</b>	Partículas entre 125 - 180 $\mu\text{m}$	Partículas entre 0.250 - 0.149 mm
<b>Muy fino</b>	Partículas entre 90 -125 $\mu\text{m}$	Partículas entre 0.149 - 0.125 mm

### Método por Sedimentación

Esta es una técnica que se basa en la velocidad de sedimentación de las partículas. Estas se suspenden en un fluido (de baja densidad) que puede ser agua o aire. Aquí las partículas pequeñas flotan en la

parte superior y las grandes precipitan en el fondo para después decantar por gravedad o centrifugación en la zona de retención.

El conteo de partículas colectadas se puede hacer por el método microscópico o utilizando la ecuación de Stokes de sedimentación que dice que la velocidad de sedimentación de las partículas de igual densidad en un fluido en reposo es proporcional a su tamaño.

Esta técnica permite retirar a ciertos intervalos de tiempos volúmenes constantes del fluido, los que una vez secos se pesan y se obtiene una distribución por tamaños.

La centrifugación se puede utilizar cuando las partículas son inferiores a 1 micrómetro y la velocidad de sedimentación es muy lenta.<sup>30</sup>

### **8.3 DISTRIBUCIÓN DE TAMAÑO DE PARTÍCULA**

El tamizado es uno de los métodos más antiguos para clasificar los polvos y los gránulos según la distribución de tamaño de partícula. El tamizado utilizando un lienzo tejido como tamiz, consiste básicamente en clasificar las partículas según su tamaño intermedio. Se recomienda el tamizado mecánico si la mayoría de las partículas superan los 75  $\mu\text{m}$  aproximadamente. Si se trata de partículas mas pequeñas, durante el tamizado se observa que su escaso peso no ejerce la fuerza suficiente para contrarrestar la fuerza de adhesión y cohesión superficial, que hacen que las partículas se aglutinen unas con otras y al tamiz. El método es especialmente atractivo ya que tanto los polvos como los gránulos se clasifican solamente en función

del tamaño de partícula y en la mayoría de los casos el análisis se puede efectuar con el material seco.

Entre los factores limitantes que presenta este método se encuentran la necesidad de contar con una cantidad de muestra apreciable y la dificultad que presentan polvos o gránulos oleosos o cohesivos que obstruyen los orificios del tamiz.<sup>64</sup>

Otro método que actualmente se usa para la distribución del tamaño de partícula es el de *dispersión laser*, el cual ofrece la posibilidad de realizar la determinación en seco, emulsión o en suspensión, el rango de medición es de 0.01-1000  $\mu\text{m}$ , además de evaluar el tamaño y la forma de la partícula en un solo método de manera rápida mediante un rayo laser convergente. En contraste con los métodos de medición "clásicos" como el tamizado, la sedimentación o el análisis de imagen, la difracción láser ofrece múltiples ventajas, como tiempos de medición cortos, buena reproducibilidad y precisión, calibración sencilla, amplio rango de medición y elevada versatilidad.

### **Método de Tamizado**

El método de tamizado es utilizado para la determinación del tamaño de partícula de un fármaco en forma de sólido, al hacerlo pasar a través de una malla de abertura específica y bajo condiciones establecidas. Los aparatos y mallas, deben encontrarse debidamente calibrados. Las mallas deben ser de acero inoxidable y construidas de manera que cumplan con las especificaciones establecidas.

Para la determinación del tamaño de partícula de sólidos de medicamentos de origen animal y vegetal, no desechar ninguna porción del mismo al tamizarlo, asimismo, evitar la agitación

prolongada del sólido ya que esto puede aumentar el porcentaje del mismo que pasa a través de la malla.<sup>64</sup>

*Para sólidos muy gruesos, gruesos y moderadamente gruesos.* Seleccionar la malla de acuerdo a lo que se indique en la monografía del producto correspondiente en la FEUM y ensamblarla al receptor.

Pesar exactamente 25 g a 100 g del sólido y transferirlos a la malla seleccionada. Ensamblar la tapa. Agitar vigorosamente sobre una superficie lisa y plana, en forma rotatoria circular y en plano horizontal por un lapso de 15 s a 20 s. Cambiar a agitación en forma de vaivén en plano vertical de 15 s a 20 s. Pasado este periodo, colocar el conjunto en la mesa de trabajo y golpearlo suavemente contra la superficie y repetir el proceso, empezando a partir de la agitación rotatoria.

Continuar el proceso indicado durante 20 min. La agitación puede ser manual o mecánica y en los dos casos los resultados son equivalentes.

*Para sólidos finos o muy finos.*

Proceder de acuerdo a lo establecido en punto anterior, pero considerando una cantidad de muestra no mayor a 25 g y un tiempo de agitación de 30 min.

*Para sólidos oleosos u otros productos similares.*

Proceder de acuerdo al primer punto. Limpiar cuidadosamente la malla a distintos intervalos y auxiliándose de una brocha para eliminar así las partículas que la obstruyan. Asimismo, romper los grumos que se lleguen a formar durante el proceso de agitación.

*Interpretación.*

---

El porcentaje del sólido que pasó a través de la malla, está dentro de los límites especificados para cada producto.<sup>22</sup>



**Figura No. 20 Tamiz usado para la prueba de distribución de tamaño de partícula.<sup>81</sup>**

Los tamices analíticos constan de una malla de alambre, simple, que se asume deja aberturas casi cuadrangulares y que esta sellada en la base de un recipiente cilíndrico abierto. El método analítico de base consiste en apilar los tamices uno sobre el otro, encimándolos en orden ascendente de tamaño de orificio y luego colocar el polvo de muestra en el tamiz superior.<sup>64</sup>

**Tabla No. 13 Relación del número de tamiz con el sistema americano de clasificación.<sup>64</sup>**

Número de ASTM E11 malla		Número de malla ASTM E11	
3 <sub>1/2</sub>	5600	45	355
5	4000	60	250
7	2800	70	212
10	2000	80	180
14	1400	120	125
18	1000	170	90
25	710	230	63

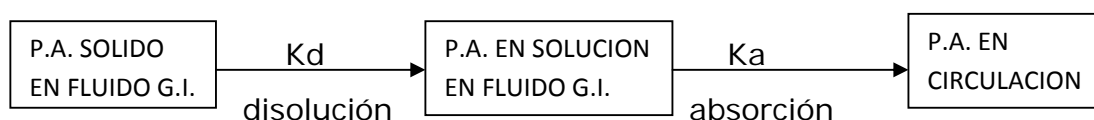
---

35	500	325	45
----	-----	-----	----

---

#### 8.4 VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

La absorción de un principio activo administrado oralmente sigue en la mayoría de los casos el siguiente esquema:



donde  $K_d$  y  $K_a$  son las constantes de velocidad de los procesos de disolución y absorción.

Cuando la velocidad de disolución es significativamente más baja que la de absorción, es aquella la que limita el proceso. Esta situación es previsible para sustancias moderada o escasamente hidrosolubles (coeficiente de solubilidad inferior al 0,3 % p/v en el lugar de absorción).<sup>7</sup>

Los factores que afectan a la velocidad de disolución son la superficie de la sustancia en contacto con el medio de disolución, que a su vez está relacionada con el tamaño de partícula, y la solubilidad del principio activo en el medio de disolución. El aumento de la temperatura, la agitación, la naturaleza de la sustancia y la proporción entre el solvente y soluto son factores que afectan a la velocidad de disolución.<sup>72</sup>

La constante de velocidad de disolución intrínseca (IDR) de una sustancia pura es la velocidad a la que se disuelve dicha sustancia mientras que la temperatura, la agitación, el pH, y la fuerza iónica del medio de disolución se mantienen constantes. Así, para un



principio activo, la IDR es independiente de los factores de la formulación y las medidas de la solubilidad inherente del fármaco en la disolución de medio.

Así, las valoraciones de la IDR se puede utilizar para caracterizan a los principios activos a granel y excipientes y probar la equivalencia de los principios activos farmacéuticos sintetizados por diferentes procesos. También puede proporcionar una idea del comportamiento de un medicamento en condiciones fisiológicas o distinguir si los cambios en el perfil de disolución de un medicamento en varios medios bioequivalentes son debidos a las interacciones entre el medio y la formulación de excipientes, el medio y el contenido de fármaco, o ambos. Posteriormente, esta prueba tiene un lugar en el proceso de selección de candidatos a fármacos para el desarrollo.

La IDR es un indicador clave de la biodisponibilidad potencial de un fármaco candidato, cuando se obtiene una IDR  $1,0 \text{ mg /min/cm}^2$  sugiere que la disolución del fármaco no será el paso limitante para la absorción, a diferencia de una IDR  $0,1 \text{ mg /min/cm}^2$  sugiere que la disolución del fármaco será el paso limitante para la absorción. Cualquier valor intermedio sugiere que la disolución del fármaco puede ser o no el paso limitante para de absorción.<sup>18</sup>

### **Método de Velocidad de Disolución Intrínseca**

Para los métodos de los discos giratorio y estático se comprime el compuesto cuya velocidad de disolución se investiga para formar un disco que no se desintegra y que se monta en un soporte de manera que solo queda a la vista una de las caras del disco. Después se sumergen el soporte y el disco en el medio de disolución y se mantienen en una posición fija (método del disco estático) o se hacen

girar a una velocidad determinada (método del disco giratorio). A intervalos de tiempo determinados se extraen muestras del medio de disolución, se filtran y se analizan.



**Figura No. 21 Sistema de disco estacionario para la determinación de Disolución Intrínseca.<sup>71</sup>**

En los dos métodos se asume que la superficie se mantiene constante a partir de la cual se puede producir la disolución. Con estas condiciones es posible determinar la cantidad de sustancia disuelta por unidad de tiempo y por unidad de superficie. Esto se denomina velocidad de disolución intrínseca y debe distinguirse de las mediciones obtenidas con los métodos descritos previamente en los que la superficie del fármaco disponible para la disolución varía considerablemente durante la determinación, ya que el compuesto suele desintegrarse en numerosas partículas, y el tamaño de las mismas va disminuyendo al progresar la disolución. Debido a que no es posible controlar esos cambios, la velocidad de disolución se mide

en términos de cantidad total de fármaco disuelto por unidad de tiempo.

También conviene destacar igualmente que aunque en la mayoría de las pruebas de disolución se emplean fármacos puros o comprimidos y capsulas convencionales, además es importante conocer la velocidad de liberación de los fármacos a partir de otros tipos de formas farmacéuticas.<sup>47</sup>

En la siguiente tabla se muestran una serie de ejemplos a los cuales se les ha determinado el valor de Disolución Intrínseca a diferentes valores de pH para su clasificación biofarmacéutica de acuerdo a sus propiedades de solubilidad.

Este valor puede ser obtenido con la ecuación de Noyes-Whitney la cual se expresa:

$$\text{Velocidad} = K (C_s - C)$$

Donde K es la constante de velocidad de disolución intrínseca,  $C_s$  es la concentración de la solución saturada y C es la concentración del fármaco en el medio a un tiempo t.

La tabla 14 muestra ejemplos de los valores de Disolución Intrínseca de diferentes fármacos, esta propiedad es importante para la clasificación de los fármacos en el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica.

Tabla No. 14 Valores de Disolución Intrínseca para el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica en función del pH.<sup>67</sup>

<b>FÁRMACO</b>	<b>Disolución Intrínseca (n=3) (mg/min/cm<sup>2</sup>)</b>		
<b>Baja Solubilidad</b>	<b>pH 1.2</b>	<b>pH 4.5</b>	<b>pH 6.8</b>
<b>Carbamezapina</b>	0.025 ± 0.002	0.024 ± 0.001	0.029 ± 0.002
<b>Furosemida</b>	0.0017 ± 0.0001	0.018 ± 0.002	0.502 ± 0.017
<b>Ketoprofeno</b>	0.016 ± 0.001	0.062 ± 0.001	0.567 ± 0.025
<b>Naproxeno</b>	0.0035 ± 0.0001	0.012 ± 0.001	0.264 ± 0.017
<b>Piroxicam</b>	0.022 ± 0.001	0.0043 ± 0.0006	0.088 ± 0.002
<b>Alta Solubilidad</b>	<b>pH 1.2</b>	<b>pH 4.5</b>	<b>pH 6.8</b>
<b>Cimetidina</b>	7.30 ± 0.32	3.74 ± 0.09	2.56 ± 0.13
<b>Metropolol</b>	23.7 ± 2.0	22.4 ± 0.81	21.4 ± 1.1
<b>Propanolol</b>	10.3 ± 0.45	13.3 ± 0.47	14.6 ± 0.32
<b>Ranitidina</b>	46.1 ± 1.8	47.9 ± 3.1	43.1 ± 0.058

## **CAPÍTULO IX.- PROPIEDADES FISICOQUÍMICAS ASOCIADAS A GRANEL**

### **9.1 HIGROSCOPICIDAD**

Fenómeno en el cual una sustancia capta agua como consecuencia de que haya una variación en la humedad de la atmósfera donde se encuentra. La respuesta de los fármacos es proporcional a la variación de humedad. Se presenta en numerosas sustancias y muchas veces sin notarse.

Hay sustancias que se pueden disolver en el agua captada: **sustancias deliquescentes**. La higroscopicidad puede desencadenar una inestabilidad química por que el agua captada podría ser responsable de hidrólisis.

Esta higroscopicidad se puede solucionar añadiendo a la formulación sustancias de carácter adsorbente (almidón, silicato de magnesio, carbonato de calcio, estearato de zinc), recubrimientos protectores (entérico, polímeros) o sustancias de carácter desecante en el envase (fondo o tapón) que pueden incluso ser indicadores de agua; de esta forma la sílica gel anhidra es azul si capta agua pasa a rojo. Con estas sustancias hay posibilidad de que la dosis de principio activo disminuya y con ello no tenga el efecto deseado, aunque no es tan importante esta alteración en comparación a la seguridad del paciente.<sup>73</sup>

**Tabla No. 15 Fármacos higroscópicos.<sup>73</sup>**

Acetazolamida	Calcio, cloruro	Dexametasona
Acetildigitoxina	Carbacol	Dextrano
Aluminio, cloruro	Carboximetilcelulosa	Dextrina
Amobarbital	Cianocobalamina	Diastasas
Ampicilina	Cicloserina	Dibucaina
Bacitracina	Colecalciferol	Dibutolina
Bentonita	Cobalto, cloruro	Dietilcarbamazina
Benzotropina	Coenzima A	Dihidroestreptomicina
Betametasona	Colestiramina	Ecotiofato
Betanecol	Demecario	Estreptomicina
Fenitoina	Menadiona	Peptona
Fenobarbital	Mercaptomerina	Pilocarpina
Fluoresceina	Metacolina	Piperazina
Fluorocortisona	Metilbencetonio	Piridostigmina
Gallamina	Neomicina	Povidona
Heparina	Nistatina	Prednisolona
Hierro	Oxitetraciclina	Secobarbital
Hiosciamina	Penicilina	Tetraciclina
Levotiroxina	Pentobarbital	Tiopental
Mecloretamina	Pepsina	Vincristina

Existen diferentes maneras para la clasificación de la higroscopicidad una de las más aceptadas de acuerdo a los descrito por Visalakshi<sup>65</sup> es la siguiente:

**Clase 1.** No higroscópico: no hay un incremento de humedad, a humedad relativa por debajo de 90%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 90% H.R. es menos del 20%.

**Clase 2.** Poco higroscópico: no hay un incremento de humedad, a humedad relativa por debajo de 80%. El incremento de contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menos del 40%.

**Clase 3.** Moderadamente higroscópico: el incremento en el contenido de humedad no es mayor al 5% al almacenar la muestra a humedades relativas menores de 60%. El incremento en el contenido de humedad después de almacenar la muestra por una semana arriba de 80% H.R. es menor al 50%.

**Clase 4.** Muy higroscópico: ocurre un incremento en el contenido de humedad a humedades relativas de 40% a 50%. El incremento arriba del 90% H.R. excede el 30%.<sup>65</sup>

### **Método de Karl Fischer**

De las técnicas para determinar contenido de humedad, la titulación Karl Fischer es la metodología más exacta, pues cuenta, entre otras, con las siguientes características:

- Es una técnica selectiva para agua (las técnicas de pérdida de peso por secado determinan el total de volátiles a la temperatura de secado y consumen mucho tiempo).
- Fácilmente monitoreable y sencilla de realizar

El método se basa en una titulación con un reactivo especialmente formulado llamado "Karl Fischer"; en el procedimiento de análisis, la muestra se acondiciona en un solvente apropiado, y el punto final se determina con un electrodo que indica ausencia de agua.

Este método es cada vez más común en los laboratorios, y de acuerdo con la muestra a analizar, existen dos tipos diferentes de metodología: la técnica potenciométrica y la técnica volumétrica.<sup>76</sup>

**Tabla No. 16 Cambios en la masa de excipientes al exponerse a humedades relativas de 75-95%, después de la absorción de humedad.<sup>1</sup>**

EXCIPIENTE	Cambio en la masa (%)		
	75 % HR	85 % HR	95 % HR
<b>α-Lactosa monohidratada</b> <b>(Pharmatose® 200M)</b>	0.038	0.068	0.222
<b>D-Manitol</b> <b>(Mannitol® 60)</b>	0.083	0.152	0.542
<b>Celulosa microcristalina</b>			
<b>(Avicel® PH 101)</b>	8.80	10.97	15.64
<b>(Avicel® PH 102)</b>	8.96	11.13	15.77
<b>(Avicel® PH 200)</b>	8.84	10.98	15.67
<b>L-Hidroxipropilcelulosa</b>	17.00	21.60	35.62

### **Método de Absorción de Vapor de Agua**

Se realiza por medio del método de gravimetría. Para ello se toman 500 miligramos de material de muestra previamente secado (en el horno a 100 ° C durante 4 h) este se pesa en placas de Petri, previamente colocado en un cámara climática. Se fija la cámara con el 20% de humedad relativa y manteniéndose a una temperatura de 25 ° C. Las muestras se retiran después de un día de intervalo, se realiza el pesado y se sustituye en la cámara. La humedad relativa de la cámara es elevada a la categoría superior que corresponda.



Este procedimiento se repite de cuatro a seis veces en el rango de 20 a 98% de humedad relativa. La humedad contenida se determina en función del peso seco, para ello se utiliza una balanza analítica, de sensibilidad de 0,01 mg.

Los datos experimentales se presentan como el contenido de humedad promedio de la determinación de tres muestras.<sup>58</sup>

En la siguiente figura se muestran la representación de 6 diferentes tipos de isothermas de adsorción, estas representan el volumen de humedad adsorbido en función de la presión relativa.

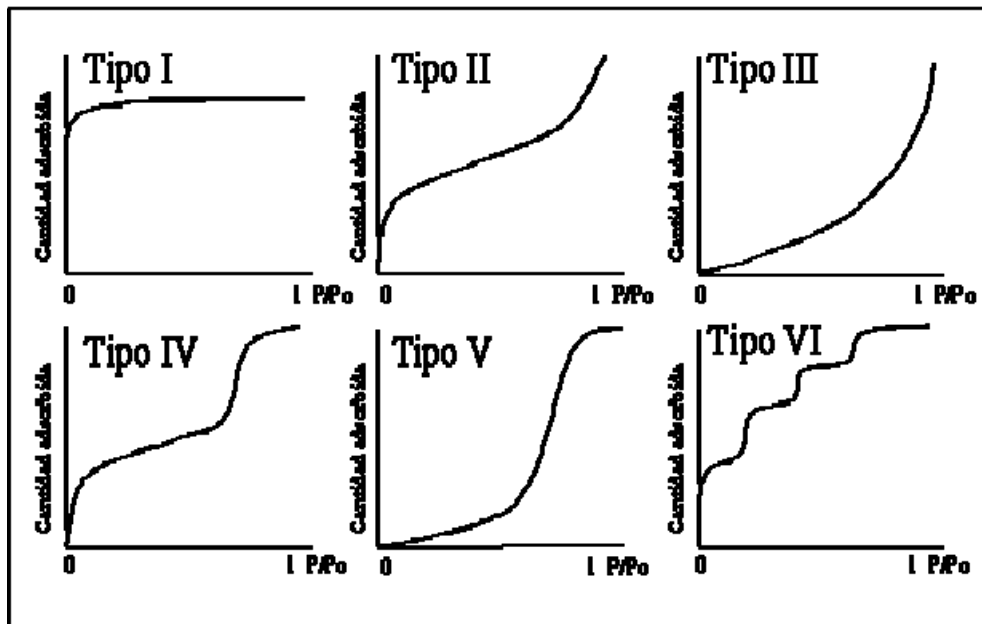


Figura No. 22 Diversos tipos de isothermas de adsorción.<sup>25</sup>

## 9.2 DENSIDAD Y POROSIDAD

### DENSIDAD

El estudio de la densidad, definida como masa por unidad de volumen, es importante en todos aquellos casos en que se plantea un desarrollo de preformulación de un principio activo, por su estrecha relación con los problemas de manipulación y almacenaje durante el proceso de síntesis, así como con todos los problemas que puedan surgir durante la evolución de los procesos tecnológicos necesarios para preparar la forma farmacéutica final, sobre todo, cuando ésta es la forma de polvos o granulados para solución o suspensión extemporánea o bien la de cápsulas o comprimidos, ya que en estos casos se requieren procesos previos de mezcla durante los cuales se puede ver favorecida la segregación, si no se han tenido en cuenta las densidades de los sólidos que componen dicha mezcla: principios activos y excipientes o coadyuvantes.

#### Método de Densidad Relativa

Se basa en la relación que existe, entre el peso de un volumen de una sustancia y el peso del mismo volumen de agua, a una temperatura dada.

*Limpieza del picnómetro.* Llenar el interior del cuerpo con solución limpiadora de ácido crómico y dejar reposar durante varias horas. Posteriormente vaciar el picnómetro y enjuagar abundantemente con agua. Eliminar los residuos de agua, enjuagando el picnómetro vacío con varias porciones de alcohol etílico y finalmente con éter dietílico, dejar secar completamente, o bien enjuagar con acetona y secar por medio de succión de aire.

Usar el mismo tratamiento para limpiar el termómetro y la tapa. Para manipular el picnómetro usar guantes o pinzas.

*Calibración del picnómetro.* Realizar la calibración y todas las mediciones a 20°C. Ensamblar y pesar el picnómetro vacío y seco en una balanza analítica, registrando el peso en gramos, hasta la cuarta cifra decimal. Retirar la tapa del tubo capilar y el tapón esmerilado con el termómetro. Llenar el picnómetro con agua destilada recientemente hervida y enfriada a 20°C. Colocar el tapón esmerilado con el termómetro adaptado cuidadosamente y dejar que el exceso de agua salga por el tubo capilar. Verificar que no haya burbujas en el interior del cuerpo del picnómetro y del capilar. Colocar el picnómetro lleno y ensamblado, pero sin tapa, en un baño a 20°C. El nivel de agua del baño, quedará arriba de la marca de graduación del picnómetro. Al llevar a la temperatura exacta de 20°C, ajustar el volumen del tubo capilar, de tal manera que el menisco del líquido quede tangente al aforo. Secar muy bien el exterior y boca del capilar, colocar la tapa ajustándola bien. Sacar el picnómetro y secarlo escrupulosamente por todo el exterior con papel absorbente, hasta que no queden gotas ni rastro de humedad, tener especial cuidado con la base ramal y en la comisura de la junta del tapón esmerilado con el cuello del cuerpo. Registrar el peso hasta la cuarta cifra decimal.

Calcular el peso del agua contenida en el picnómetro mediante la siguiente fórmula:

$$C = B - A$$

Donde:

C = Peso del agua en gramos.

B = Peso del picnómetro lleno con agua en gramos.

A = Peso del picnómetro vacío en gramos.

*Procedimiento.* Proceder como se indica en el párrafo para Calibración del picnómetro, sustituyendo el agua por la muestra. Calcular el peso de la muestra. La densidad relativa de la muestra se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$DR = (D/C)$$

DR = Densidad relativa de la muestra.

D = Peso de la muestra en gramos.

C = Peso del agua en gramos, medidas a 20°C.<sup>22</sup>



Figura No. 23 Picnómetros para determinación de densidad relativa.<sup>85</sup>

### Método de Densidad Aparente con Probeta

La densidad aparente se determina midiendo el volumen de una masa conocida de muestra en polvo que ha vertido a través de una malla en una probeta graduada. A menos que se especifique lo contrario, se hace pasar una cantidad de muestra suficiente para la prueba a través de una malla de 1.00 mm (no. 18) para romper los aglomerados que se han formado durante el almacenamiento. En una probeta seca de 250 mL introducir, sin compactar, aproximadamente 100 g de muestra, M, pesada con una precisión de 0.1%.

---

Si no es posible utilizar a 100 g, la cantidad de la muestra y el volumen de la probeta puede ser modificado, y las condiciones deben ser especificadas en los resultados. Seleccionar una muestra donde la masa de un volumen aparente sin compactar de 150 a 250 mL. Una probeta de 100 mL se utiliza para volúmenes aparentes entre 50 mL y 100 mL. Cuidar que el nivel de polvo sea sin compactar, si es necesario, leer el volumen aparente,  $V_o$ , a la unidad más cercana de la graduación de la probeta, el cálculo de la densidad aparente se determina en g / mL, mediante la fórmula:

$$D = M / V_o$$

En general, varias repeticiones del método son deseables para la determinación de esta propiedad.<sup>64</sup>

### **Método de Densidad Compactada**

La densidad compactada se logra mecánicamente golpeando una probeta que contenga la muestra en polvo. Después de observar el volumen inicial, la probeta es mecánicamente intervenida, y las lecturas de volumen se toman hasta que no se observa un cambio de volumen. Los dispositivos hacen girar la probeta y compactar la muestra en la misma con lo que se reducen al mínimo cualquier espacio en la muestra durante el asentamiento de la misma.

A menos que se especifique lo contrario, pasar una cantidad de material suficiente para completar la prueba a través de una malla de 1.00 mm (no. 18) para romper los aglomerados que se han formado durante el almacenamiento. En una probeta graduada de 250 mL completamente seca (legible 2 mL) se deben verter aproximadamente 100 g de la muestra sin compactar, M, pesado con una precisión de 0.1%.

Si no es posible utilizar 100 g, la cantidad de la muestra se podrá reducir y el volumen de la probeta puede ser modificado a una probeta adecuada (legible a 1 mL). Las condiciones de ensayo deben ser especificadas en los resultados. Medir cuidadosamente el nivel de polvo sin compactar, si es necesario, leer el volumen aparente,  $V_o$ , a la unidad más cercana de la graduación de la probeta.

Mecánicamente dar pequeños golpes a la probeta que contiene la muestra, permitir que la muestra caiga por su propio peso para tratar de que la densidad compactada tenga una reducción fija de  $14 \pm 2$  mm en un promedio de 300 golpes por minuto. A menos que se especifique lo contrario, golpear la probeta 500 veces más desde la base y medir el volumen compactado,  $V_a$ , medir la unidad más cercana dentro de la graduación de la probeta. Repita los golpes 750 veces más y después mida el volumen compactado,  $V_b$ , a la unidad más cercana de la graduación de la probeta. Si la diferencia entre los dos volúmenes es inferior al 2%,  $V_b$ , se tomara el volumen compactado final,  $V_f$ . Repita en incrementos de 1250 golpes, según sea necesario, hasta que la diferencia entre las mediciones sea inferior al 2%. Para calcular la densidad compactada, en g / mL, mediante la fórmula:

$$D = M / V_f$$

Generalmente se requieren varias repeticiones para la obtención de la determinación de la propiedad.<sup>64</sup>

Tabla No. 17 Densidad de diferentes compuestos.<sup>69</sup>

MUESTRA	DENSIDAD (g/mL)		
	APARENTE	COMPACTADA	VERDADERA
Celulosa microcristalina	0.34±0.00	0.41±0.00	1.64±0.01
Lactosa	0.53±0.01	0.62±0.00	1.60±0.01
Almidón	0.61±0.01	0.71±0.01	1.52±0.00
Sorbitol	0.43±0.00	0.50±0.00	1.52±0.01
Fosfato dibásico de calcio	0.87±0.00	1.01±0.00	2.32±0.01

### POROSIDAD

La porosidad es uno de los factores internos de las partículas el cual define el comportamiento de la partícula ante el secado dado que dependiendo de la forma de los poros puede ser difícil la remoción de la humedad. Es inversamente proporcional a la densidad, y a su vez la densidad de los sólidos también afecta a sus propiedades de flujo, de forma que, cuanto más denso es un material, más fácilmente es distribuido por la matriz de la máquina tableteadora.

La porosidad es la fracción del volumen de una muestra que es ocupada por poro o espacio vacío. No es una medida de la fracción de vacío sino del tamaño del vacío. Dependiendo del medio poroso, la porosidad puede variar de valores cercanos a cero a valores cercanos a uno.

Los tipos de espacios vacíos son importantes para distinguir entre dos tipos de poros o vacíos, uno es el que forma fases continuas con el medio poroso llamados espacios *interconectados* o *efectivos* y el otro tipo de materiales consisten en poros *no interconectados* o *aislados* sobre un medio disperso. Los vacíos no interconectados no pueden contribuir al transporte a través del medio poroso, solo los interconectados o efectivos.

Los poros ciegos o muertos están interconectados solo desde un lado. Siempre a través de este pueden frecuentemente ser penetrados, estos usualmente contribuyen despreciablemente al transporte.<sup>3</sup>

### **Métodos de Determinación de Porosidad**

Existen varios métodos para determinar la porosidad, los cuales fueron subdivididos por Collins y Scheidegger en las siguientes categorías:

- a) *Método directo*: consiste en la medición del volumen de una muestra porosa y entonces de alguna manera destruir los huecos y medir solo el sólido.
- b) *Método óptico*: La porosidad de una muestra es igual a la "porosidad areal". Esta es determinada por secciones pulidas de la muestra. Es frecuentemente necesario impregnar los poros con algún material como: cera, plástico o algún otro material para hacer los poros más visibles para distinguirlos entre poros interconectados o no interconectados. Este método puede tener muchas variaciones con otros métodos debido a que poros pequeños a lo largo de poros grandes son difíciles de cuantificar y sugieren errores.
- c) *Método de imbibición*: Consiste en sumergir un medio poroso completamente en un fluido humectante en vacío durante suficiente tiempo para causar que el fluido humectante penetre en todos los poros. La muestra es pesada antes y después de la imbibición. Estos dos pesos junto con la densidad del fluido permite la determinación del volumen del poro. Cuando la muestra está completamente saturada con el líquido humectante, una medición del desplazamiento volumétrico en el mismo líquido humectante da directamente el valor del volumen de la muestra.



Desde el volumen de la muestra y el poro, la porosidad puede ser directamente determinada. Imbibición si es hecha con suficiente cuidado, será el mejor valor de porosidad efectiva.

- d) *Método de intrusión de mercurio*: El volumen de la muestra es determinado por la inmersión de una muestra en el mercurio. Como resultado el mercurio penetrara en el espacio del poro y debido a que la presión es suficientemente alta, el mercurio penetrara en poro suficientemente pequeños. Sin embargo, la penetración nunca es perfecta debido a que se necesitara una presión infinita para hacer que todos los poros fueran llenados completamente y como la alta presión provocaría cambios en la estructura de los poros en la muestra este método tiene sus deficiencias.<sup>15</sup>

La porosimetría por intrusión de Hg es una técnica indirecta para la caracterización del sistema poroso de los materiales, obteniéndose fundamentalmente a partir de ella la distribución de la porosidad en función del tamaño aparente de acceso a los poros.

Se basa en los fenómenos de capilaridad generados por los líquidos que no mojan los sólidos con los que están en contacto. Así, un líquido como el mercurio que no penetra espontáneamente en los conductos capilares, precisa una presión "p" para su introducción que es inversamente proporcional al radio "r" de los mismos:

$$r = 2 \sigma \frac{\cos \alpha}{p} \quad [1]$$

Donde: " $\sigma$ " es la tensión superficial del mercurio, " $\alpha$ " el ángulo de contacto sólido-líquido, el radio de los capilares " $r$ " viene expresado en  $\mu\text{m}$ , y la presión " $p$ " en  $\text{Kg}/\text{cm}^2$ . El ensayo porosimétrico consiste en inyectar mercurio a presión y registrar el volumen de mercurio absorbido. Para cada intervalo de presión considerado, el volumen de mercurio absorbido nos indica el volumen de poros de la muestra que tienen un determinado intervalo de tamaño de acceso.

Las presiones aplicadas se sitúan frecuentemente entre 0.1 y 2000  $\text{Kg}/\text{cm}^2$ ; entonces, de acuerdo con la expresión [1], se obtiene de la distribución del volumen de poros dentro del rango de acceso de poro 75 a 0.0037  $\mu\text{m}$ .

Este ensayo, además de la curva de distribución del volumen de poros que presenta la muestra en función del tamaño de acceso a los mismos, también permite obtener otros parámetros del sistema poroso: porosidad accesible al Hg, porosidad atrapada, eficacia del drenaje, superficie específica, etc.<sup>3</sup>

### 9.3 PROPIEDADES DE FLUJO

La reología es la ciencia del flujo que estudia la deformación de un cuerpo sometido a esfuerzos externos. Su estudio es esencial en muchas industrias, incluyendo las de plásticos, pinturas, alimentación, tintas de impresión, detergentes o aceites lubricantes, por ejemplo.<sup>79</sup>

El uso generalizado de los polvos en la industria farmacéutica ha generado gran variedad de métodos para caracterizar el flujo de polvo.

Decenas de referencias aparecen en la literatura farmacéutica, tratando de correlacionar las diferentes medidas del flujo de polvo a las propiedades de formulación. El desarrollo de una variedad de métodos de ensayo por el comportamiento del polvo es enorme y por lo tanto complica los esfuerzos para caracterizar el flujo de polvo.

Frecuentemente son 4 los tipos de pruebas del flujo de polvos, la cuales son:

- Ángulo de reposo

-Índice de compresibilidad e índice de Hausner

-Flujo a través del orificio y celdas de corte<sup>21</sup>

### **ÁNGULO DE REPOSO Y VELOCIDAD DE FLUJO**

El ángulo de reposo es característica relacionada con la fricción interpartículas o resistencia al movimiento entre las partículas. Los resultados de la prueba suelen ser muy dependientes del método utilizado. Dificultades experimentales se presenta debido a la segregación de los materiales y la consolidación o la aireación del polvo que forma el cono. A pesar de las dificultades, el método sigue siendo utilizado en la industria farmacéutica, y una gran variedad de ejemplos que demuestran su valor de predicción de problemas de fabricación aparece en la literatura.

El ángulo de reposo es la constante, en tres dimensiones del ángulo (en relación con la base horizontal) que asumió el cono como un apilamiento de material formado por cualquiera de los diferentes métodos para esta determinación.

Las siguientes variaciones se han utilizado como métodos en la literatura farmacéutica para la determinación de esta característica:

- El ángulo de reposo es determinado por la cantidad excesiva de material colocado sobre una base de diámetro fijo al ser vertido de uno de los contenedores.
- La formación de un cono de polvo sobre la base de diámetro fijo permite la determinación del ángulo de reposo.
- Otro método para determinar el ángulo de reposo dinámico es por el llenado de un cilindro (con un claro, cubierta plana en un extremo) y se hace girar a una velocidad especificada.

El ángulo de reposo dinámico es el ángulo (en relación a la horizontal), formada por el polvo suelto. El ángulo interno de fricción cinética es definido por el plano que separa a las partículas que se deslizan por la capa superior del polvo y las partículas que giran con el tambor (con superficie rugosa).<sup>64</sup>

**Tabla No. 18 Correspondencia entre las propiedades de flujo y el ángulo de reposo de acuerdo a la USP 32.<sup>64</sup>**

Propiedad de flujo	Ángulo de reposo (grados)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Adecuado (no necesita ayuda)	36 – 40
Aceptable (puede demorarse)	41 – 45
Pobre (es necesario agitar o someter a vibración)	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Extremadamente pobre	>66

## VELOCIDAD DE FLUJO

La velocidad de flujo de un material depende de varios factores, algunos de los cuales se encuentran relacionados con el tipo de partículas y el proceso al que se va a someter el material. El control del flujo es especialmente útil ya que ciertos materiales, e incluso algunos que fluyen con facilidad, presentan patrones de flujo discontinuo. La velocidad de flujo también cambia a medida que el recipiente se vacía. Si bien se han formulado ecuaciones empíricas sobre el flujo según el diámetro del orificio, el tamaño de las partículas, y la densidad de las mismas, la determinación de la velocidad de flujo a través de un orificio es útil sólo con materiales que fluyen con facilidad.

La velocidad de flujo a través de un orificio se mide generalmente como la masa que fluye a través del orificio de salida de un recipiente (probetas, embudos, tolvas) en un tiempo determinado.<sup>64</sup>

### **Método para la Determinación del Ángulo de Reposo y la Velocidad de Flujo**

Se determinan al permitir que una cantidad de material colocado en un contenedor pase a través del orificio del contenedor y caiga formando un cono con una base de diámetro fijo que permite determinar el ángulo de reposo.

Para este ensayo pesar 100,0 g del fármaco adicionar a un embudo, colocar a 10 cm de una superficie plana, obstruyéndose la salida de éste. Al momento de comenzar el ensayo, accionar el cronómetro y dejar caer libremente el principio activo, formándose un cono.

Se registra el tiempo de caída, posteriormente se mide la altura del cono así como su radio.



**Figura No. 24** Determinación del ángulo de reposo.<sup>78</sup>

El ángulo de reposo se calcula a partir de la ecuación siguiente:

$$\alpha = \text{arc tang} \frac{h}{r}$$

Donde h es la altura del cono (cm) y r es el radio del cono (cm).<sup>56</sup>

### **ÍNDICE DE COMPRESIBILIDAD E ÍNDICE DE HAUSNER**

El índice de compresibilidad y el índice de Hausner se determinan midiendo el volumen aparente y el volumen compactado del polvo. Si bien hay algunas variaciones en el método para determinar el índice de compresibilidad y el índice de Hausner, el procedimiento básico es medir el volumen aparente, ( $V_o$ ), y el volumen final compactado, ( $V_f$ ), del polvo después de que ya no se producen nuevos cambios de volumen en el material.

El índice de compresibilidad y el índice Hausner se calculan de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \frac{V_o - V_f}{V_o}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{V_o}{V_f}$$

Por otra parte, el índice de compresibilidad y el índice de Hausner pueden calcularse utilizando los valores de densidad aparente ( $\rho_{\text{aparente}}$ ) y densidad compactada ( $\rho_{\text{compactada}}$ ) de la siguiente manera:

$$\text{Índice de compresibilidad} = 100 \times \frac{\rho_{\text{compactada}} - \rho_{\text{aparente}}}{\rho_{\text{compactada}}}$$

$$\text{Índice de Hausner} = \frac{\rho_{\text{compactada}}}{\rho_{\text{aparente}}}$$

Para el índice de compresibilidad y el índice de Hausner, la escala de aceptación general de fluidez se muestra en la tabla siguiente:<sup>21</sup>

Tabla No. 19 Escala de fluidez.<sup>64</sup>

Índice de Compresibilidad (%)	Característica de Flujo	Índice de Hausner
1-10	Excelente	1.00-1.11
11-15	Bueno	1.12-1.18
16-20	Adecuado	1.19-1.25
21-25	Aceptable	1.26-1.34
26-31	Pobre	1.35-1.45
32-37	Muy pobre	1.46-1.59
>38	Extremadamente pobre	>1.60

### Método de Determinación del Índice de Compresibilidad e Índice de Hausner.

Para realizar la determinación del Índice de Compresibilidad y el Índice de Hausner se debe realizar usando una probeta graduada de 250 mL aforado con una muestra de 100 g. Se pueden utilizar volúmenes y pesos menores pero deberá incluirse una descripción de las variaciones del método con los resultados. Se recomienda emplear el promedio de tres determinaciones.<sup>64</sup>



## **CAPÍTULO X.- ESTABILIDAD**

Según las buenas prácticas de fabricación (GMP), en todo medicamento que vaya a ser comercializado se debe indicar un periodo de validez, que esté justificado por los datos obtenidos en los estudios de estabilidad. Es, por lo tanto, necesario introducir en el programa de preformulación los estudios correspondientes, que permitan establecer las principales causas de alteración del principio activo, con el fin de poder determinar las condiciones óptimas de su almacenamiento, así como el de los productos intermedios y de las formas farmacéuticas finales, y las precauciones a tomar en las etapas de fabricación de las mismas.

Cualquier medicamento debe cumplir los criterios de estabilidad químicos, físicos, terapéuticos y toxicológicos.

Desde el punto de vista químico, una degradación significativa del principio activo supone una disminución de la cantidad del mismo declarada en la forma farmacéutica, pudiendo no alcanzarse niveles terapéuticos. Por otra parte, aunque no se observe una degradación química significativa, si pueden aparecer productos tóxicos formados en el proceso de descomposición. Por último, también pueden apreciarse cambios físicos en las formas farmacéuticas que influyan negativamente sobre su aspecto y sobre su biodisponibilidad.

En la fase de preformulación, los estudios de estabilidad del principio activo se realizan sobre la sustancia en estado sólido y en disolución.

Los estudios en estado sólido requieren largos periodos de tiempo, ya que las reacciones de degradación suelen ser lentas, por lo que es conveniente recurrir a programas acelerados en presencia de factores como elevada temperatura, humedad y luz.

La estabilidad en solución es importante por su relación con la biodisponibilidad (estabilidad en función del pH) de las formas de administración oral, así como con la toxicidad por la posible aparición de productos de degradación en las soluciones inyectables. También es importante conocer la estabilidad en disolventes que puedan ser empleados en los procesos de fabricación, tales como disolventes de granulación o disolventes para recubrimiento.

### **Método para Determinación de Estabilidad**

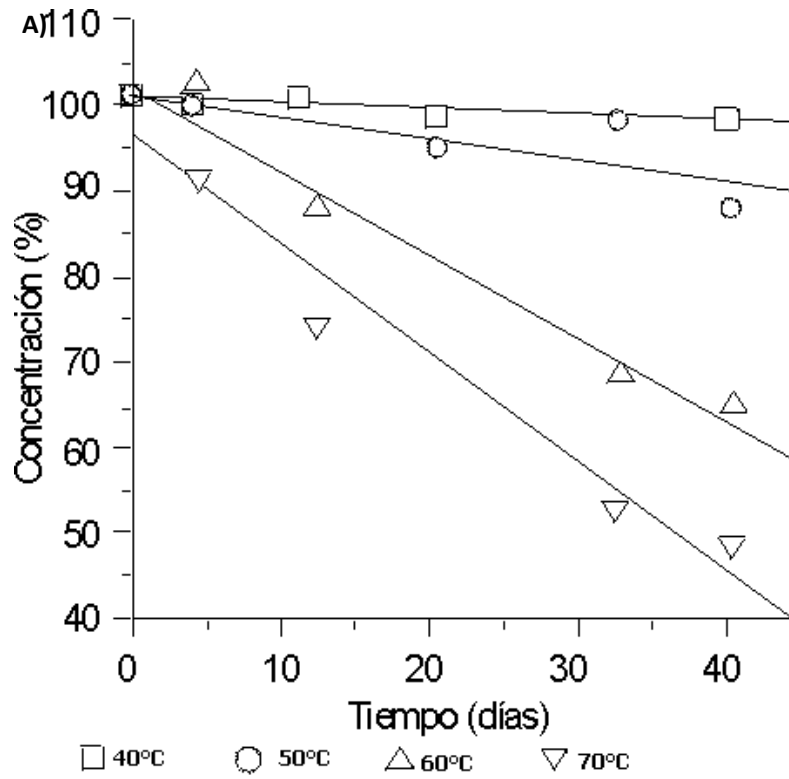
#### *Oxidación*

La prueba de oxidación es realizada por la mayoría de las empresas exponiendo el fármaco a diferentes concentraciones de peróxido, con temperaturas entre los 30 – 50°C y con un tiempo de exposición que va de 1 a 14 días generalmente, aunque existen otras pruebas para determinar la oxidación de la muestra que utilizan otros compuestos para esta prueba como son los iniciadores de radicales (Azobisisobutironitrilo y acetonitrilo), el oxígeno a presión, los metales ( $\text{Cu}^{2+}$  y  $\text{Fe}^{3+}$ ) el burbujeo de oxígeno (5-10 cc/min), utilizando las mismas condiciones de temperatura y tiempo.

#### *Temperatura y Humedad*

La prueba de estrés para determinar como afecta la temperatura y la humedad en la calidad del producto se realizan colocando el fármaco en contenedores abiertos y dejándolos expuestos a condiciones de humedad relativa desde un 25 – 75%, temperaturas que van desde los 40 -90°C y con un tiempo de duración que van desde 1 hasta 12 semanas, de acuerdo a lo establecido en cada empresa.

Los siguientes dos gráficos muestran el efecto de las dos propiedades antes mencionadas (temperatura y humedad) en la estabilidad de los fármacos:



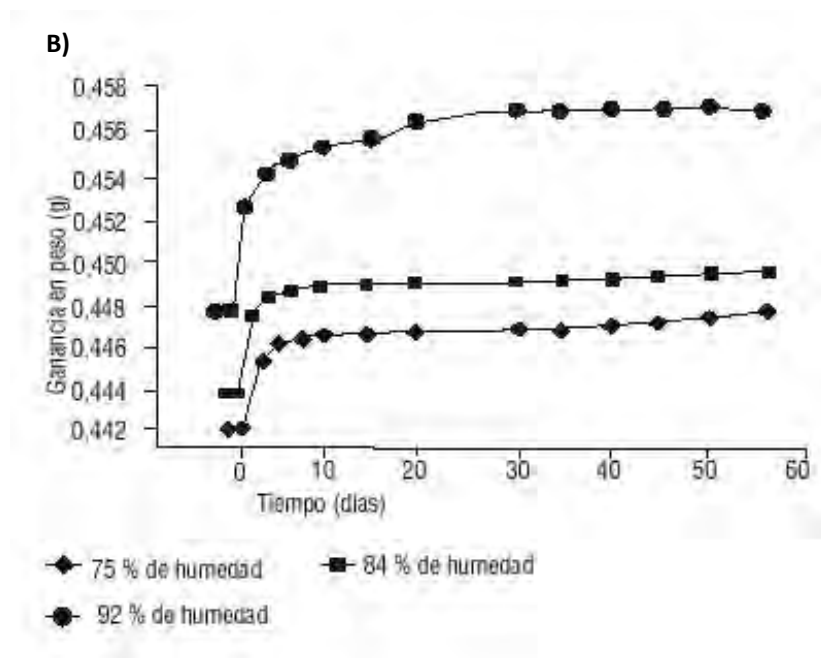


Figura No. 25 A) Efecto de la temperatura en la concentración de un liofilizado de acetilcolina 20 mg<sup>27</sup> B) Aumento de peso en la Rifampicina por efecto de diferentes porcentajes de humedad.<sup>45</sup>

### *pH*

Para las pruebas del efecto del pH en los principios activos, estas son importantes debido a que debe encontrarse un valor de pH al cual el fármaco no sufra de hidrólisis, se ionice o se presente una reacción con los excipientes de la formulación que produzca compuestos de degradación. Las industrias utilizan diferentes soluciones buffer que amortiguan los valores de pH para mantener el fármaco en solución a varios valores de pH constante, utilizando una temperatura constante y por un tiempo determinado. El siguiente gráfico muestra la descomposición de la aspirina por efecto del pH, a un valor de pH entre 5 y 7 la descomposición no es considerable, mientras que a pH por arriba de 10 la descomposición es sumamente rápida.

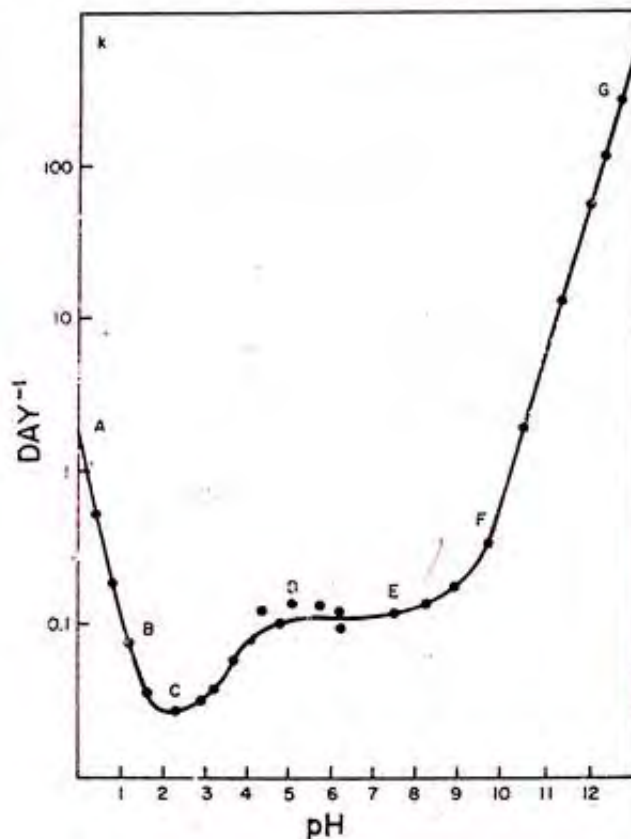


Figura No. 26 Estabilidad de la aspirina en diferentes soluciones buffer a diferentes valores de pH.<sup>48</sup>

### *Fotoestabilidad*

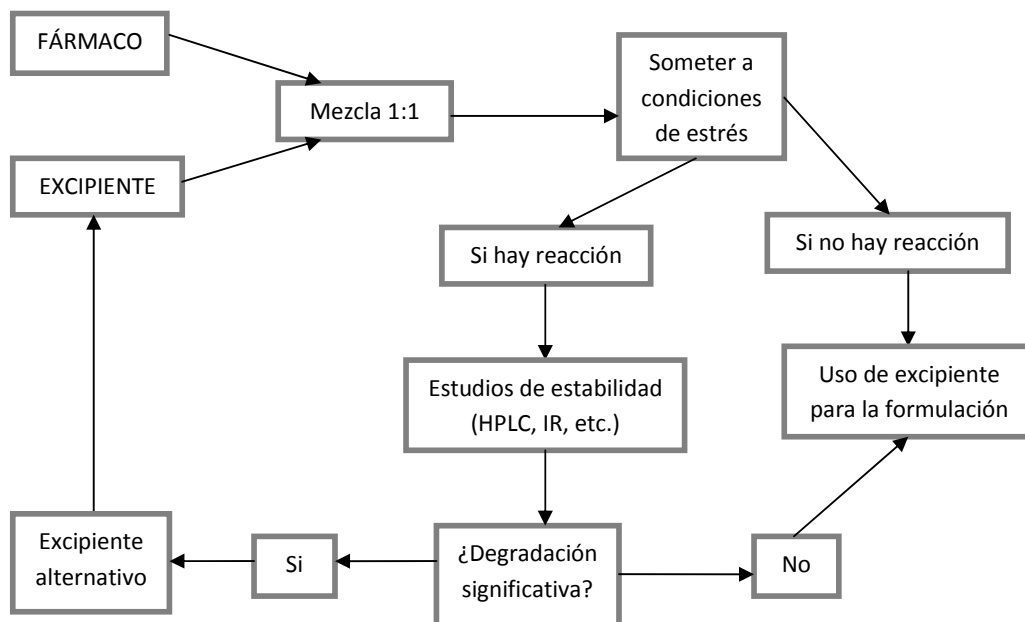
Para la prueba de fotoestabilidad la mayoría de las empresas que realiza estudios sobre estabilidad de fármacos utiliza las especificaciones de exposición a luz visible y luz ultravioleta indicadas para dicha prueba en la guía Q1B ICH "Pruebas de estabilidad: prueba de fotoestabilidad de nuevos fármacos y productos".<sup>3</sup>

### **Compatibilidad Fármaco – Excipiente**

Uno de los objetivos del estudio de preformulación es la identificación, en un tiempo relativamente corto, de excipientes compatibles con el principio activo con los que se puedan obtener

formulaciones estables. Para una determinada forma farmacéutica se seleccionan los excipientes de uso más habitual y se preparan mezclas binarias principio activo-excipiente, que se someten generalmente a estudios acelerados por condiciones forzadas de humedad y temperatura.<sup>3</sup>

En la figura siguiente se proponen los pasos a seguir para realizar los estudios de compatibilidad entre fármaco y excipiente.



**Figura No. 27 Diagrama de decisiones para los estudios de compatibilidad fármaco-excipiente.**<sup>46</sup>

Se han descrito diseños estadísticos para la evaluación simultánea de varios excipientes y condiciones, como son el de Plackett—Burman o el Diseño Factorial  $2^3$ , que presentan las siguientes ventajas: aumento de eficacia, evaluación de las variables a dos niveles y en presencia de otras variables y menor número de pruebas necesarias que en el método convencional.<sup>21</sup>

Aproximadamente el 90% de las empresas del ramo farmacéutico realizan a sus fármacos en investigación una serie de pruebas para

determinar estabilidad incluyendo las pruebas en solución ácido-base, térmica-humedad, oxidación y fotoestabilidad.<sup>3</sup>

## **CAPÍTULO XI. CONCLUSIONES**

De acuerdo a lo descrito en los capítulos de esta recopilación se ha logrado hacer una guía muy general de las principales pruebas a realizar durante la etapa de la preformulación en el desarrollo de un nuevo medicamento. Nos presenta una serie de determinaciones que ofrecen un amplio conocimiento sobre las propiedades fisicoquímicas y del efecto biológico del fármaco así como de algunos excipientes antes de seleccionar cual es la forma farmacéutica que mas se acomoda a dichas características determinadas en la etapa de preformulación y que tienen influencia en el desempeño tecnológico y biofarmacéutico del nuevo medicamento.

Este trabajo muestra una serie de pruebas ya reconocidas por organizaciones a nivel mundial como las determinaciones por excelencia elegidas para determinar una característica en específico, de este modo se incluyen pruebas como la determinación de la densidad aparente y densidad compactada de acuerdo a la USP 30, o la determinación de tamaño de partículas solidas por tamizado descrito en la FEUM 9<sup>a</sup> Edición, la determinación del coeficiente de reparto descrita en la Guía 107 de la OECD, así como también la clasificación biofarmacéutica determinada de acuerdo a lo indicado en la Guía para la Industria del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica emitida por la FDA.



Así de la misma forma se incluyen métodos mas novedosos y de mayor uso en la empresas para la determinación de ciertas características que no se describen en algún compendio de pruebas emitido por algún organismo de control de calidad de productos farmacéuticos de algún país, sino que son emitidos y aprobados por organizaciones, grupos de investigadores y universidades que se dedican a la investigación de nuevos productos como la determinación de la solubilidad descrita por el Área de Tecnología Farmacéutica del Departamento de Farmacia de la Universidad Nacional de Colombia, o el método de calorimetría diferencial de barrido descrito de acuerdo a lo realizado en el Centro de Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada del I.P.N. De este modo se contempla varias pruebas para la determinación de algunas propiedades como el punto de fusión, la densidad y la higroscopicidad, mientras que para otras características solo se muestra una determinación como en el caso de Log P, la solubilidad o el enantiomerismo.

Por ello esta compilación de información acerca de las determinaciones que se realizan durante la etapa de preformulación es de gran ayuda para la comunidad universitaria dedicada al desarrollo de nuevas formulaciones farmacéuticas, y podría ser la base para realizar un libro por parte del departamento de Tecnología Farmacéutica de la Facultad de Química de la UNAM, para que los alumnos que realicen en su momento el desarrollo de una nueva formulación farmacéutica para sus proyectos de clase o tesis puedan tener una guía que presente a grandes rasgos las principales determinaciones a realizarse para la etapa de preformulación de farmacéutica.

Debido a todo lo anteriormente mencionado y tomando en cuenta que la mayoría de los principios activos son sales, propongo en el siguiente diagrama como una serie de pasos a seguir durante la preformulación, para determinar la funcionalidad del mismo para producir una forma farmacéutica viable.

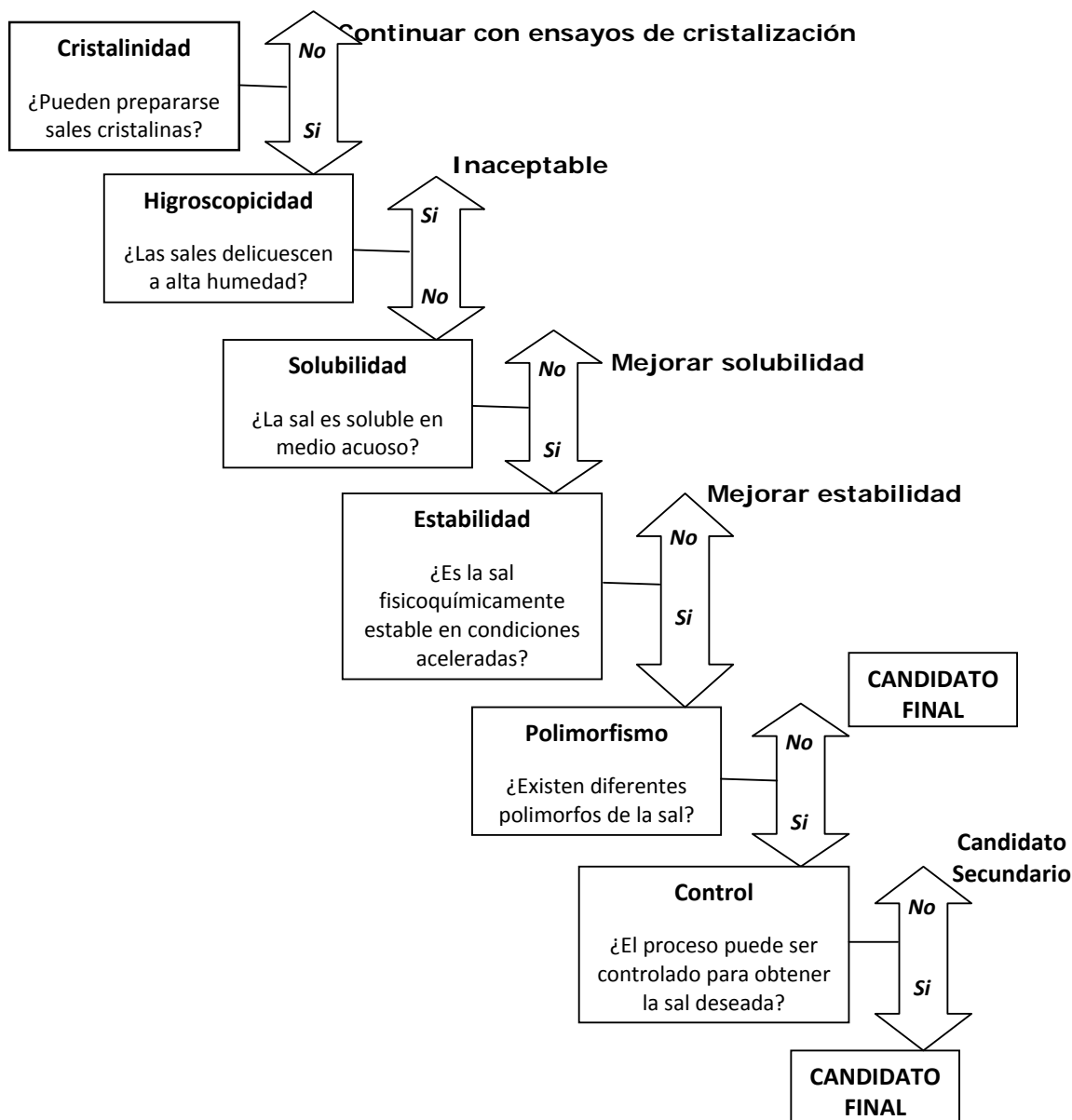


Figura No. 28 Diagrama propuesta para selección de sales para principios activos farmacéuticos.

## CAPÍTULO XII. BIBLIOGRAFÍA

1. Airaksinen, S., "Role of Excipients in Moisture Sorption and Physical Stability of Solid Pharmaceutical Formulations", Faculty of Pharmacy, University of Helsinki, 2005.
2. Albella, J.M.; Cintas, A.M.; Miranda, T. y Serratosa, J.M.: "Introducción a la ciencia de materiales", C.S.I.C., 1993.
3. Alonso, F. J., Porosimetría por inyección de Mercurio, Departamento de Geología (Petrología y Geoquímica), Universidad de Oviedo, Marzo, 2002.
4. Alsante, K.M., Martin, L., Baertschi, S.W., "A Stress Testing Benchmarking Study", Pharmaceutical Technology, February, 2003, pp. 60–72.
5. Angulo, C.J., Sotelo, M.A., "Determinación de la Constante de Estabilidad de Complejo Bis(1,1-Dietil-3-Benzoiltioureato) Plomo (II)", Revista Peruana de Química e Ingeniería Química, Vol.3, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Perú, Septiembre, 2000.
6. Ashford, M., "Evaluación de las Propiedades Biofarmacéuticas. En Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas", 2ª Edición, Aulton, M.E., Elsevier, Madrid, España, 2004, pp. 273.
7. Aulton, M.E., "Disolución y Solubilidad: Farmacia La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas", Aulton, M.E., 2ª Edición, Elsevier, España, 2004, pp. 18-22.
8. Audeef, A., Kansy, M., Bendels, S., Tsinman, K., Absorption-excipient-pH classification gradient maps: Sparingly soluble drugs and the pH partition hypothesis, European Journal of Pharmaceutical Science, Vol. 33, 2008, pp. 29-41.

9. A.7 Coeficiente de reparto, Anexo V, Real Decreto 363/1995, Reglamento sobre Notificación de Sustancias Nuevas y Clasificación, Envasado y Etiquetado de Sustancias Peligrosas, Instituto Nacional del Consumo, Madrid, España.
10. Balimane P.V., Han Y., Chong S., Current Industrial Practices of Assessing Permeability and P-Glycoprotein Interaction, *AAPS Journal*, Vol. 8, 2006, pp.1-13.
11. Botet, G.M., García, P.C., Castiñeira, D.M., "Desarrollo Tecnológico y Estudio de Estabilidad del Colirio de Idoxiuridina 0,1 %", Revista Cubana de Farmacia, Vol.41, Cuba, 2007.
12. Brailowsky, S., "Capítulo VI: Farmacocinética, Las Sustancias de los Sueños: Neuropsicofarmacología", Fondo de cultura económica, 1ª Edición, 1995.
- 13. Chandrashekar, J., Hoon, M.A., Ryba, N.J., Zucker, C.S., "The Receptors and Cells for Mammalian Taste", *Nature*, Vol. 444, 2006, pp. 288-296.**
- 14. Clarke, E.G., "Microchemical Identification of Some Modern Analgesics", *Chemistry Division, UNODC, Department of Physiology, Royal Veterinary College, London, 1995.***
15. Dávila, J.R., "Estudio Experimental del Efecto de la Porosidad de Partículas sobre el Proceso de Secado en un Lecho Fluidizado a Vacío Empleando Aire", Capítulo 6: Evaluación de la porosidad en las partículas, Universidad de las Américas Puebla, Escuela de Ingeniería, Departamento de Ingeniería Mecánica, México, Mayo, 2004.
- 16. Delgado, A., Minguillón, C., Joglar, J., "Introducción a la química terapéutica", *Capítulo 3: Propiedades fisicoquímicas y actividad farmacológica, 2ª Edición, Díaz de Santos, España, 2004, pp. 25.***
- 17. Determinación de Densidades de Líquidos y Sólidos, *Práctica No. 8, Física Aplicada: Técnicas Experimentales Básicas, Primer***

*curso de Física, Departamento de Física Aplicada, Universidad de Granada, España.*

<http://www.ugr.es/~andyk/Docencia/TEB/Guiones/08.doc>

18. Dyas, A.M., Shah, U.U., "Dissolution and Dissolution Testing", Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, Informa Healthcare, USA, 2007, pp. 908-928.

19. Enlace, Andrew D., Boese, Roland, Desiraju, Gautam R., "En el Polimorfismo de la Aspirina: Aspirina Cristalina como Intergrowths de dos Dominios Polimórficos", [Edición internacional de Angewandte Chemie](#), Vol. 46, No. 4, 2007, pp. 618–622.

20. Extracción y Coeficiente de Reparto, 4° Medio, Módulo 10: Purificación de compuestos orgánicos, Liceo Particular Mixto Los Andes, Área Técnico Profesional: Industrial, Laboratorio Químico.

[http://www.profeonline.com/laboratorioquimico/mod\\_10uv/coeficiente\\_reparto\\_mod10.doc](http://www.profeonline.com/laboratorioquimico/mod_10uv/coeficiente_reparto_mod10.doc)

21. Farmacopea Europea, 6ª Edición, Volumen I, 2008.

22. FEUM 9ª Edición, Volumen I, 2008.

23. Fuentes, I., Estudios de Disolución, Facultad de Química, UNAM, México.

24. Gantiva, M., Yurquina, A., Martínez, F., Desempeño de los modelos de Yalkowsky & Roseman y Jouyban & Acree en la estimación de la solubilidad del ketoprofeno en mezclas cosolventes etanol + agua, Industrial Farmacéutica, Vol. 16, Medellín, 2009.

25. García, J., Pérez, J., "Materiales Zeolíticos: Síntesis, propiedades y aplicaciones", Adsorción e intercambio iónico en zeolitas, Universidad de Alicante, 2003.

26. González, T.L., "Desarrollo del Programa de Preformulación de un Nuevo Analgésico: Lobuprofeno", Tesis Doctoral, Universidad Complutense de Madrid, España, 1992.

27. Granda, D., Serrano, A., "Formulación y Estudio de Estabilidad de Acetilcolina 20mg, Liofilizado para Solución Oftálmica", *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 32, Cuba, 1998, pp. 88-92.
28. Guideline for the testing of chemicals, Partition Coefficient (n-octanol/water): Shake Flask Method, OECD, No. 107, 1995.
29. Herrero, S., Ulargui, J., "Introducción al Conocimiento de Materiales", Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid 2002, pp. 46-54.
30. Farmacotecnia I, Facultad de Química Farmacéutica, Universidad de Antioquia, 2004, Medellín, Colombia.
31. John, K., "The Drug Development and Approval Procces", PhRMA, 2001.
32. Kopplin, M., "Toxicología Ambiental", Departamento de Evaluación de Riesgos y Restauración Ambiental, The University of Arizona, 1996-2001.
33. Labastidas I., Martínez F., "Aspectos Termodinámicos de la Solubilidad Acuosa de Algunas Sales Orgánicas de Interés Farmacéutico", Área de Tecnología Farmacéutica, Departamento de Farmacia, Universidad Nacional de Colombia, *Acta Farmacéutica Bonaerense*, 2006, pp. 55-63.
34. Lentz, K.A., Hayashi, J., Lucisano, L.J., Pollo, J. E., "Development of a More Rapid, Reduced Serum Culture System for Caco-2 Monolayers and Application to the Biopharmaceutics Classification System", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 200, 2000, pp. 41-51.
35. Lin, C.E., Deng, Y.J., Liao, W.S., Sun, S.W., Lin, W.Y., Chen, C.C., "Electrophoretic Behavior and pKa Determination of Quinolones with a Piperazinyl Substituent by Capillary Zone Electrophoresis", *Journal of Chromatography A*, Vol. 1051, 2004, pp. 283-290.
36. Lindenbergh, M., Kopp, S., Dressman, J.B., "Classification of Orally Administered Drugs on the World Health Organization Model list of Essential Medicines According to the Biopharmaceutics Classification System", *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, Vol. 58, 2004, pp. 265-278.

37. Loftsson, T., Hreinsdóttir, D., "Determination of Aqueous Solubility by Heating and Equilibration: A Technical Note", *AAPS PharmSciTech*, Vol 7, 2006.
38. Machatha, S.G., Yalkowsky S.H., "Comparison of the octanol/water partition coefficients calculated by ClogP<sup>R</sup>, ACDlogP and Kow Win<sup>R</sup> to experimentally determined values", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 294, 2005, pp. 185-192.
39. Manca M.L., Zaru M., Ennas G., Valenti D., Sinico C., Loy G., Fadda A.M., "Diclofenac- $\beta$ -Cyclodextrin Binary Systems: Physicochemical Characterization and In Vitro Dissolution and Diffusion Studies", *AAPS PharmSciTech*, Vol. 6, October, 2005, pp. 464-472.
40. Manual de Prácticas Caracterización de Materiales, Practica No. 2, Ciencia e Ingeniería de Materiales, Universidad Carlos III de Madrid, España.
41. Manual Merck
42. Marino, A.M., Yarde, M., Patel, H., Chong, S., Balimane, P.V., "Validation of the 96 well Caco-2 cell Culture Model for high throughput Permeability Assessment of Discovery Compounds", *International Journal of Pharmaceutics*, Vol. 297, 2005, pp. 235–241.
43. Marovac, J., "Investigación y Desarrollo de Nuevos Medicamentos: de la Molécula al Fármaco", *Revista Medica Chile*, Vol. 129, No.1, Santiago, Chile, Enero, 2001.
44. Martín, I.A., Molina, M.E., "Polimorfismo Farmacéutico: Repercusiones Industriales y Farmacéuticas", *Ámbito Farmacéutico, Farmacocinética*, Vol. 25, No. 8, Septiembre, 2006.
45. Martínez, L., Lara, M., Torres, M., "Estabilidad de Tabletas de Rifampicina 300 mg", *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 35, Cuba, 2001, pp. 18-22.
46. Miranda, M.E., "Estudio de Interacciones Fármaco-Excipiente en el Estado Solido Mediante el uso de Análisis Térmico", *Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán, UNAM, México*, 2007, pp. 3-23, 65–84.

47. Nokhodchi, A., Bolourtchian, N., Dinarvand, R., "Dissolution and Mechanical Behaviors of Recrystallized Carbamazepine from Alcohol Solution in the Presence of Additives", *Journal of Crystal Growth*, Vol. 274, 2005, pp. 573–584.
48. Pharmpedia, "Stability of Drugs: Factors Affecting Rates of Hydrolysis and Oxidation", 2008.
49. Picado, A.B., Álvarez, M., "Química I: Introducción al estudio de la materia", Capítulo I: La materia, EUNED, Costa Rica, 2008, pp. 27.
50. Politi, P.M., Isolabella, D.M., Etchegoyen, S.B., "Farmacología clínica, Desarrollo de Nuevos Medicamentos: desde la Invención hasta la Farmacia".
51. Poole, S.K., Patel, S., Dehring, K., Workman, H., Poole, C.F., "Determination of Acid Dissociation Constants by Capillary Electrophoresis", *Journal of Chromatography A*, Vol. 1037, 2004, pp. 445–454.
52. Rang, H.P., Dale, M.M., Ritter, J.M., Flower, R., "Chapter 7: Absorption and Distribution of Drugs", *Pharmacology*, 6th. Edition, Churchill Livingstone, USA, 2007, pp. 92-95.
53. Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.47:07, Productos farmacéuticos. Medicamentos para uso humano. Verificación de la calidad., COMIECO, 2007, pp. 3.
54. Roberts, R.J., Payne, R.S., Rowe, R.C., Mechanical property predictions for polymorphs of sulphathiazole and carbamazepine, *European Journal of Pharmaceutical Science*, Vol. 9, 2000, pp. 277-283.
55. Rodrigues, N.A., Peixoto, [R.F.](#), [Alves, M.S.](#), "Degradación Electroquímica y Caracterización Superficial de Aleaciones del NiTi" Tesis Doctorado, Universidad Politécnica de Cataluña, España, 2005.
56. Rodríguez, L.R., González, C.A., Martínez, A.L., "Estudio de Preformulación del Citrato de Dietilcarbamazida", *Revista Cubana de Farmacia*, Vol. 33, Cuba, 1999.



57. Rodríguez, P., San Martín, M.E., González de la Cruz, G., "Calorimetría Diferencial de Barrido y Rayos-x del Almidón obtenido por Nixtamalización Fraccionada", Centro Investigación en Ciencia Aplicada y Tecnología Avanzada del I.P.N., Superficies y Vacío, Vol. 13, Diciembre, 2001, pp. 61-65.
58. Roskar, R., Kmetec, V., "Evaluation of the Moisture Sorption Behavior of Several Excipients by BET, GAB and Microcalorimetric Approaches", Chem. Pharm. Bull. Vol. 53, No. 6, 2005, pp. 662—665.
59. Sánchez, G.E., Jung, C.H., Yopez, M.L., Hernández, A.V., "Relevancia del Polimorfismo en el Área Farmacéutica", Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas, Vol. 38, No. 2, Asociación Farmacéutica Mexicana, 2007, D.F. México, pp. 57-76.
60. Scheytt, T., Mersmann, P., Lindstädt, R., Heberer, T., 1-Octanol/Water Partition Coefficients of 5 Pharmaceuticals from Human Medical Care: Carbamazepine, Clofibrac Acid, Diclofenac, Ibuprofen, and Propyphenazone, Water, Air & Soil Pollution, Vol. 165, No. 1-4, July 2005, pp. 3-5.
61. Sosa, M., Polimorfismo y Enantiomería.  
<http://www.ffyb.uba.ar/farmacotecnia%20I/polimorfismo%20y%20Enantiomeria.htm>
62. Swarbrick, J., Boylan, J.C., Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 2002, pp. 289-301, 2766-2789.
63. The Biopharmaceutics Classification System (BCS) Guidance for Industry, Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System, Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, August, 2000.
64. USP 32 NF 27, Vol. I, 2009.
65. Visalakshi, N.A., Mariappan, T.T., Bhutani, H., Singh, S., [Behavior of Moisture Gain and Equilibrium Moisture Contents \(EMC\) of Various Drug Substances and Correlation with Compendial Information on](#)

[Hygroscopicity and Loss on Drying](#), Pharmaceutical Development and Technology, Vol. 10, 2005, pp. 489 – 497.

66. Wells, J., "Preformulación Farmacéutica: Propiedades Físicoquímicas de las Sustancias Farmacológicas, En Farmacia: La Ciencia del Diseño de las Formas Farmacéuticas", 2ª Edición, Aulton, M.E., Elsevier, Madrid, España, 2004, pp. 134.

67. Yu, L. X., Carlin, A. S., Amidon, G. L., Hussain, A. S., "Feasibility studies of utilizing disk intrinsic dissolution rate to classify drugs", International Journal of Pharmaceutics, No. 270, 2004, pp. 221-227.

68. Zhang, G., Chen, Y., Olu, Y., "Developing solid oral dosage forms. Pharmaceutical theory and practice", Chapter 2: Crystalline and amorphous solids, 5ª Edition, Elsevier, USA, 2009.

69. Zhang, Y., Law, Y., Chakrabarti, S., "Physical Properties and Compact Analysis of Commonly Used Direct Compression Binders", AAPS PharmSciTech, Vol. 4, 2003.

## **BIBLIOGRAFÍA ELECTRÓNICA**

70. [http://www.bolivar.udo.edu.ve/quimica/fisicoquimica/practica5\\_archivos/image003.jpg](http://www.bolivar.udo.edu.ve/quimica/fisicoquimica/practica5_archivos/image003.jpg) [Citado 2009 Oct 11]

71. <http://www.chemedia.com/chemorgal.htm> [Citado 2009 Ago 11]

72. <http://www.distekinc.com> [Citado 2010 Abr 28]

73. <http://www.educared.net/aprende/anavegar4/comunes/premiados/D/627/velocidad/concepto.htm> [Citado 2009 Nov 23]

74. <http://www.elergonomista.com/galenica/higros.htm> [Citado 2009 Abr 16]

75. [http://www.exova.ca/index.php?option=com\\_content&view=article&id=1121&lang=es](http://www.exova.ca/index.php?option=com_content&view=article&id=1121&lang=es) Laboratorio de servicio industrial: Exova. [Citado 2009 Nov 5]

76. <http://fesc.cuautitlan2.unam.mx/organica/practicas1qiq.htm> [Citado 2009 Jul 17]
77. <http://www.fishersci.com.mx/orion.htm> [Citado 2009 Nov 19]
78. <http://www.geology.um.maine.edu/geodynamics/analogwebsite/UndergradProjects2008/Austin%20final%20website/Analog.html> [Citado 2010 Abr 30]
79. [www.itescam.edu.mx/principal/sylabus/fpdb/recursos/r53208.DOC](http://www.itescam.edu.mx/principal/sylabus/fpdb/recursos/r53208.DOC) [Citado 2010 Ene 12]
80. [http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias\\_quimicas\\_y\\_farmaceuticas/ap-fisquim-farm9/c14.1.html](http://mazinger.sisib.uchile.cl/repositorio/ap/ciencias_quimicas_y_farmaceuticas/ap-fisquim-farm9/c14.1.html) [Citado 2009 May 22]
81. [http://nelsoncobba.blogspot.com/2008\\_04\\_01\\_archive.html](http://nelsoncobba.blogspot.com/2008_04_01_archive.html) [Citado 2010 Abr 20]
82. <http://nuestraphrma.org/temas-de-interes/investigacion-y-desarrollo/> [Citado 2009 Jul 24]
83. <http://www.panreac.com/new/esp/productos/practicas/practicas29.htm> [Citado 2009 Ago 30]
84. <http://www.pharmaportal.com.ar/index.asp> [Citado 2010 Ene 08]
85. [http://pinzuar.net/elementos\\_generales.htm](http://pinzuar.net/elementos_generales.htm) [Citado 2010 Abr 22]
86. <http://www.textoscientificos.com/quimica/quirales> [Citado 2010 Mar 02]
87. <http://www.uclm.es/users/higueras/MAM/MAM3.htm> [Citado 2009 Dic 09]
88. <http://www.uned.es/cristamine/inicio.htm> [Citado 2009 Oct 28]
89. <http://www.vi.cl/foro/topic/8222-sistema-nervioso/> [Citado 2010 Jun 28]
90. <http://vulcan.fis.uniroma3.it/lisetta/adamello/gif/bravais.gif> [Citado Oct 14]
91. <http://www.wiredchemist.com/images/fisher-johns.gif> [Citado 2009 Nov 17]