

## VENTURIS Y CICLONES

para trabajar en seco y en vía húmeda construidos en materiales anticorrosivos de PVC, polipropileno y poliéster reforzado



Consúltenos su caso en particular

## TRAMPAS CICLONICAS con ventilador incorporado

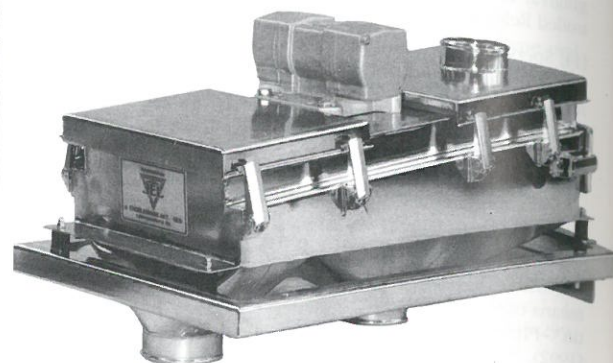


**Q ES CALIDAD**

Balmes, 139-145 • 08930 Sant Adrià del Besòs • Barcelona (SPAIN)  
Tel. (93) 462 05 65 • Fax (93) 462 23 75

Servicio información: Marque 31

## Tamizamos casi todo



La figura muestra el modelo Konti 700

Esta tamizadora se fabrica en ejecución sanitaria especialmente para la industria farmacéutica y es apta para limpieza CIP y esterilización. Las superficies están rectificadas y pulidas con rugosidad de 4 micras, juntas homologadas por la FDA, encajadas y reemplazables. La malla está fijada sobre un chasis y se recambia con facilidad.

Representante:



**AUQUIME, S.A.**  
Galileo, 23 - 08028 BARCELONA  
Tel.: 93 - 490 14 40  
Fax 93 490 67 33

**J. ENGELSMANN AG**

D-67004 Ludwigshafen/Rh. • Postfach 210469 • Tel. (06 21) 5 90 02-0  
Telefax (06 21) 5 90 02 76 • Telex 4 64 846

Servicio información: Marque 32

# Solubilidad y velocidad de disolución de fármacos

Repercusiones tecnológicas y biofarmacéuticas

J. ALVAREZ-FUENTES, M.A. HOLGADO y M. FERNANDEZ-AREVALO  
Dpto. de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Farmacia.  
Universidad de Sevilla

### 1. INTRODUCCION

La preparación de disoluciones constituye uno de los métodos más importantes en la elaboración de formas de dosificación líquidas que pueden ser administradas por vías tan diversas como la oral, parenteral, nasal, ótica y ocular entre otras.

Puede definirse una disolución, como un sistema disperso homogéneo, es decir, un sistema disperso continuo por una sola fase pero con más de un componente. La materia que se encuentra disuelta se denomina soluto y el medio de disolución se denomina disolvente. El soluto se encuentra incorporado en el vehículo en un grado de división máximo; éste puede ser molecular, como es el caso de la glucosa, o iónico, como el cloruro sódico. El tamaño del soluto en ambos casos es menor de 1 nm existiendo una perfecta interposición molecular o iónica. En farmacia las mezclas sólido-líquido y líquido-líquido son las más comunes.

Dentro de este contexto, el conocimiento de la solubilidad de los fármacos es de vital importancia a la hora de elaborar medicamentos en estado líquido. Puede definirse la solubilidad, como la propiedad que presentan las sustancias para pasar, con mayor o menor facilidad, a un estado de disolución. La velocidad con que este proceso se desarrolla se denomina velocidad de disolución.

En el estado de disolución, las moléculas o iones de soluto deben vencer las fuerzas de cohesión existente entre ellas y rodearse de moléculas de disolvente en un proceso denominado de solvatación. Durante dicho proceso se ponen de manifiesto una serie de interacciones entre las moléculas de soluto y las de disolvente en función de las características fisicoquímicas de los constituyentes de la disolución. Pueden ser interacciones que constituyen fuerzas de Van der Waals, por ejemplo, dipolo-dipolo, dipolo-dipolo, inducido o dipolo inducido-dipolo

inducido. Además de todas estas interacciones, el enlace de hidrógeno juega un papel fundamental en la solvatación de muchos compuestos.

Llegado este punto cabe hacerse la siguiente pregunta: ¿por qué es importante estudiar la solubilidad y la velocidad de disolución de los fármacos?. La respuesta es simple, y es que de ambos parámetros derivan importantes repercusiones tanto tecnológicas como biofarmacéuticas.

Desde un punto de vista tecnofarmacéutico es necesario conocer el comportamiento en disolución de un fármaco si queremos elaborar formas de administración líquidas, tales como soluciones orales, inyectables, gotas óticas y nasales o colirios.

Por otro lado, desde un punto de vista biofarmacéutico, la disolución de fármacos es, normalmente, un factor limitativo para la absorción de los fármacos, en especial de los que son poco solubles.

Dicho en otras palabras: de forma generalizada es necesario que los principios activos, vehiculizados en cualquier forma de administración, se disuelvan en los fluidos biológicos como paso previo para poder atravesar las membranas biológicas y absorberse, considerando también en este proceso de absorción las características propias de absorbabilidad del principio activo y del lugar de absorción. A su vez, existen dos claras repercusiones biofarmacéuticas derivadas del control de la velocidad de disolución: se puede perseguir un aumento en la velocidad de disolución y, por tanto, se puede favorecer la biodisponibilidad en velocidad de formas de administración de fármacos poco solubles, o justo lo contrario, buscar una ralentización en la velocidad de disolución que puede originar modificaciones importantes en la biodisponibilidad del preparado, es decir unos niveles plasmáticos más sostenidos a lo largo del tiempo.

Por lo tanto, podemos afirmar que tanto la solubilidad como la velocidad de disolución de los fármacos constituyen parámetros fisicoquímicos fundamentales con fuertes implicaciones tanto tecnológicas como biofarmacéuticas, siendo obligado su estudio en los programas de preformulación de un medicamento. El hecho concluyente es que estos parámetros y todos los factores que influyen sobre ellos condicionan y modulan la biodisponibilidad final de un medicamento administrado por una vía determinada y a una persona en concreto.

## 2. OBJETIVOS

Para el desarrollo de este trabajo nos vamos a centrar en las técnicas empleadas en la consecución de un aumento en la velocidad de disolución. Así, se efectuará un estudio de los diversos factores que influyen en la solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos y los métodos o estrategias a seguir para modificar dicha solubilización. A modo de resumen, los objetivos que se pretenden alcanzar son:

- 1) Conocer los conceptos de solubilidad y velocidad de disolución de los fármacos.
- 2) Describir los factores que influyen sobre ellos.

Términos descriptivos	Partes de disolvente por una parte de soluto
Muy solubles	< 1
Libremente solubles	1 - 10
Soluble	10 - 30
Poco soluble	30 - 100
Ligeramente soluble	100 - 1.000
Muy ligeramente soluble	1.000 - 10.000
Prácticamente insoluble o insoluble	> 10.000

3) Estudiar y controlar las repercusiones tanto tecnológicas como biofarmacéuticas del proceso de disolución.

4) Señalar los distintos métodos que pueden utilizarse para modificar la solubilización de fármacos, centrándonos fundamentalmente en conseguir una mayor velocidad de disolución.

## 3. CONCEPTO DE SOLUBILIDAD

Se puede definir la solubilidad de un fármaco como la concentración que éste alcanza en una disolución saturada en equilibrio con fármaco no disuelto. Esta solubilidad o concentración de saturación es una constante característica para cada fármaco y disolvente (siempre que se mantengan constantes la presión y la temperatura).

Cuando se conocen datos cuantitativos, la solubilidad puede expresarse de diferentes maneras:

- Porcentaje peso/peso o número de gramos de soluto en 100 g de disolución.

- Porcentaje peso/volumen o número de gramos de soluto en 100 ml de disolución.

- Molaridad: moles de soluto en 1.000 ml de disolución.

- Molalidad: moles de soluto en 1.000 g de disolvente.

- Fracción molar: es el cociente entre el número de moles de soluto y el número total de moles en la disolución.

En la práctica farmacéutica, puede encontrarse otra expresión general que relaciona las partes de soluto disueltas en partes de disolvente. Utilizando este sistema

las distintas farmacopeas utilizan criterios cualitativos para expresar la solubilidad. A modo de ejemplo, decir que la farmacopea europea utiliza el término descriptivo muy soluble cuando hace falta menos de una parte de disolvente para solubilizar una parte de fármaco. En el extremo opuesto el término descriptivo prácticamente insoluble cuando hace falta 10.000 partes de disolvente para solubilizar una parte de fármaco (Tabla I).

Si profundizamos en el proceso de disolución, resulta de interés la relación existente entre las estructuras del soluto y del disolvente. Así, el criterio de que lo semejante disuelve a lo semejante puede servir de orientación a la hora de elegir un disolvente. Es lógico pensar que las sustancias ricas en grupos hidrófilos se disolverán más fácilmente en disolventes polares, mientras que las sustancias hidrófobas lo harán en disolventes apolares. Una pauta general que se cumple en la mayoría de los casos es que cuanto mayor es la semejanza estructural entre soluto y disolvente, mayor es la solubilidad del soluto. En general, se admite que el mejor disolvente será aquel cuya polaridad se iguale a la del soluto.

Habida cuenta que la naturaleza de los fluidos biológicos es fundamentalmente acuosa y, en general, es el disolvente que más se utiliza, a partir de este momento nos centraremos en el agua como disolvente. La molécula de agua adquiere una conformación espacial de dipolo que la hace poseedora de unas propiedades peculiares como disolvente. Es evidente que los grupos químicos que interaccionarán más fácilmente con el agua serán aquellos

que posean radicales polares susceptibles de formar enlaces de hidrógeno con las moléculas de agua, como los iones carboxilato, hidroxilo, amino, aldehído o metoxi, fundamentalmente. En cambio, los grupos no polares como los distintos radicales de los hidrocarburos reducen su solubilidad en agua, o también la introducción de halógenos en la molécula que tiende, en general, a reducir la solubilidad por aumento del peso molecular sin incremento de proporcional de la polaridad.

## 4. PRINCIPALES FACTORES QUE INFLUYEN SOBRE LA SOLUBILIDAD

Los factores a considerar en este apartado son: temperatura, polimorfismo, solvatos, constante dieléctrica, pH y tamaño de partícula. A continuación, describiremos brevemente cómo influyen cada uno de ellos.

### 4.1. Temperatura

Es un factor sumamente importante. Normalmente, la solubilidad de los fármacos aumenta con la temperatura porque el proceso de disolución es un proceso endotérmico, aunque hay excepciones de algunas sustancias que disminuyen su solubilidad al aumentar la temperatura (hidróxido cálcico, sulfato cálcico).

La variación de la solubilidad con la temperatura se expresa mediante la ecuación de vant'Hoff que relaciona de forma lineal el logaritmo de la solubilidad (expresada como fracción molar) frente a la inversa de la temperatura absoluta:

$$\ln X = -\Delta H^{\circ}/R \cdot 1/T + cte.$$

A partir de la pendiente de la ecuación puede calcularse el calor de disolución. El signo positivo o negativo del valor del calor de disolución indicará si se absorbe o desprende calor durante el proceso de disolución. Así, si la pendiente fuere negativa el calor de disolución sería un valor positivo que indicará el carácter endotérmico del proceso de disolución. Otro ejemplo será el manitol, que posee un calor de disolución negativo y se utiliza en comprimidos masticables dando sensación de frescor.

### 4.2. Polimorfismo

Los fármacos en estado sólido pueden obtenerse en formas amorfas o cristalinas. La forma amorfa se presenta cuando las moléculas del fármaco no están dispuestas de forma regular, sino que presentan una disposición desordenada, caótica. A su vez, las formas cristalinas, que son ordenadas, pueden presentar diferentes disposiciones espaciales denominadas formas polimórficas. Las diferencias en las estructuras moleculares de estas formas polimórficas se traducen en modificaciones de algunas propiedades fisicoquímicas de tan importantes implicaciones farmacotécnicas y biofarmacéuticas como punto de fusión, solubilidad, propiedades ópticas y eléctricas, etc.

A temperatura y presión constantes, la forma polimórfica más estable termodinámicamente es la que posee menor energía libre y, por tanto, menor solubilidad; el resto, denominadas formas metaestables, revierten con el tiempo a la forma estable. Por lo tanto, a la hora de seleccionar una forma polimórfica de principios activos que presenten polimorfismo, debemos evaluar tanto la solubilidad como la estabilidad de la forma elegida. La utilización de una forma metaestable para mejorar las propiedades de solubilidad estará justificada siempre que se aseguren unas características de estabilidad física y química del medicamento elaborado. Como ejemplo de fármacos que presentan polimorfismo es típico el caso de esteroides, sulfamidas, antibióticos y barbitúricos. Las transformaciones polimórficas pueden producirse por cambio de disolvente, recristalización de un producto fundido o durante alguna operación tecnofarmacéutica (polverización, mezclado, granulación o secado).

### 4.3. Formación de solvatos

Durante el proceso de cristalización, algunos fármacos pueden incorporar moléculas de disolvente en su estructura cristalina dando lugar a la formación de solvatos. Si este medio de cristalización es agua, los compuestos que se forman se denominan hidratos. Se ha podido comprobar que estas

formas hidratadas son menos solubles que las correspondientes formas anhidras y éstas a su vez menos solubles que las solvatadas. A modo de ejemplo, pueden citarse los casos de la amoxicilina y ampicilina que forman trihidratos. Se sabe, por ejemplo, que la ampicilina anhidra es un 20 % más soluble en agua que la ampicilina trihidrato.

### 4.4. Constante dieléctrica

Otro factor importante en el proceso de solubilización es la constante dieléctrica del medio de disolución. Esta constante es una medida de la capacidad del disolvente de separar iones de carga opuesta del soluto. La considerable solubilidad de sales en agua puede explicarse por la alta constante dieléctrica que presenta este disolvente.

Existe un intervalo más o menos amplio de valores de constante dieléctrica del disolvente para los cuales un fármaco presenta máxima solubilidad. A este intervalo de valores se le denomina requerimiento dieléctrico (RD) del principio activo. El conocimiento de estos valores de constante dieléctrica puede ayudar a la elección del disolvente o mezcla disolvente.

En muchas ocasiones se hace necesaria la utilización de un segundo disolvente, denominado codisolvente, para alcanzar un valor óptimo de requerimiento dieléctrico para una sustancia determinada. La proporción de cada disolvente, así como la constante dieléctrica final del medio de disolución, puede calcularse considerando que se trata de una propiedad aditiva, mediante la siguiente ecuación:

$$\epsilon = [( \% A \cdot \epsilon_A ) + ( \% B \cdot \epsilon_B )] / 100$$

Más tarde volveremos a insistir en el concepto de codisolvente cuando comentemos las distintas estrategias que pueden utilizarse para modificar la solubilización de los fármacos.

### 4.5. pH

Como es sabido, la mayoría de los principios activos son ácidos o bases débiles que en disolución acuosa se encuentran parcialmente disociados. Así, se calcula que

aproximadamente, un 75 % de las sustancias activas son bases débiles; un 20 % ácidos débiles y el 5 % restante, moléculas de carácter no iónico.

Para la interpretación de los datos de solubilidad en función del pH es útil la conocida ecuación de Henderson-Hasselbach, que cuantifica la proporción de fármaco disociado y no disociado en función del pH del medio:

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{BOH}/\text{B}^+) \text{ (bases débiles)}$$

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{A}^-/\text{AH}) \text{ (ácidos débiles)}$$

El grado de ionización de un fármaco es muy importante porque influye directamente sobre su solubilidad acuosa, ya que la forma disociada es más soluble en agua que la no disociada. La solubilidad total será igual a la suma de la solubilidad del compuesto sin disociar y a la concentración de las especies ionizadas en disolución. Esto es de vital importancia en la absorción oral de fármacos debido a la variación de pH que ocurre a lo largo del tracto gastrointestinal.

#### 4.6. Tamaño de partícula

Algunos autores han indicado que la reducción del tamaño de partícula de una sustancia influye positivamente sobre su solubilidad cuando se trabaja a niveles submicrométricos. Esta relación se recoge en la ecuación de Ostwald-Freundlich donde se relaciona de forma inversa la solubilidad con el radio de la partícula ( $r$ ).

$$\log S/S_0 = 2 \cdot V \cdot \gamma / 2.303 \cdot R \cdot T \cdot r$$

$S$  = partículas micronizadas.  
 $S_0$  = partículas no micronizadas.

A este respecto, autores como Higuchi indican que no está justificada una reducción de tamaño de partícula tan drástica, alrededor de 1  $\mu\text{m}$  con procedimientos mecánicos, habida cuenta de que no se consiguen mejoras tan notables en los valores de solubilidad. (Posteriormente consideraremos la gran incidencia que, sin embargo, sí posee la reducción del tamaño de partícula sobre la velocidad de disolución de un fármaco).

### 5. CONCEPTO DE VELOCIDAD DE DISOLUCION

Como indicamos anteriormente en la introducción, los fármacos pueden pasar, con mayor o menor facilidad, al estado de disolución por medio de un proceso de solvatación. La velocidad con que este proceso se desarrolla es lo que se denomina velocidad de disolución.

La repercusión biofarmacéutica de este proceso es inmediata: no basta sólo que el principio activo tenga una apropiada solubilidad en el medio de disolución para que pueda ser absorbido, sino que, además, debe exhibir una velocidad de disolución a la que ésta no limite la velocidad de absorción.

Para explicar y comprender la importancia relativa de los distintos parámetros que afectan a la velocidad de disolución de un fármaco en un disolvente, resulta de sumo interés la ecuación clásica desarrollada por Noyes y Whitney y modificada por Nernst y Bruner:

$$dW/dt = D \cdot A/b (C_s - C_f)$$

$C_s$ : es la concentración de saturación o solubilidad ya comentada con anterioridad.

$C_f$ : es la concentración de fármaco disuelto en un tiempo  $t$ .

$D$ : es el coeficiente de difusión del soluto en el medio.

$b$ : es el espesor de la capa de difusión.

Esta ecuación muestra que las partículas del fármaco se van disolviendo en una capa de disolvente situada alrededor de la partícula, hasta la obtención de una disolución saturada. Esta capa se denomina capa de difusión. En estas condiciones, el principio activo no puede disolverse más hasta que una fracción de producto disuelto no haya salido por difusión de esa capa al líquido que la rodea.

Esta difusión, que permite que continúe la disolución, puede tener lugar mientras que no está saturado el medio líquido circundante. Estas condiciones de no saturación tienen que mantenerse obligatoriamente para que el proceso de disolución siga produciéndose.

Así, la velocidad de disolución es directamente proporcional a los factores  $D$ ,  $A$  y a la diferencia entre  $C_s$  y  $C_f$ , e inversamente proporcional a  $b$ . En cuanto a  $D$ , es el coeficiente de difusión del soluto en el medio y es inversamente proporcional a la viscosidad del medio según la ecuación de Stokes-Einstein:

$$D = R \cdot T / 6 \cdot \pi \cdot \eta \cdot a \cdot N^4$$

Esta ecuación indica que cuanto más viscoso sea el medio de disolución, más dificultada se ve la difusión de las moléculas disueltas en ese medio de disolución. Por otro lado, vuelve a aparecer el parámetro temperatura, en tal caso, ¿cómo influye la temperatura globalmente en el proceso de disolución?

En primer lugar, de forma generalmente positiva sobre la solubilidad, como ya hemos indicado anteriormente. En segundo lugar, aumentando el coeficiente de difusión del soluto. Y en tercer lugar, la temperatura influye directamente sobre la viscosidad, de tal forma que al aumentar la temperatura, la viscosidad del medio disminuye de forma exponencial (ambos parámetros están relacionados con una expresión similar a la ecuación de Arrhenius que relaciona la constante de degradación con la temperatura).

$$\eta \propto \exp (E_a/RT)$$

Respecto al factor  $b$ , éste se define como el espesor de la capa de difusión. Puesto que  $b$  es el único factor que está en el denominador, cuanto menor sea el valor de  $b$ , mayor será la velocidad de disolución del fármaco porque menor distancia tendrán que recorrer las moléculas para abandonar la capa de difusión. Podemos conseguir disminuir el espesor de la capa de difusión por medio de la agitación.

Por último, nos queda analizar el término  $A$ . Se trata de la superficie del fármaco en contacto con el medio de disolución. Según esta ecuación la velocidad de disolución es directamente proporcional a la superficie efectiva del principio activo en contacto con el disolvente. Por lo tanto, es lógico pensar que una disminución del tamaño de partícula del fármaco,

que conlleva un aumento de superficie total efectiva expuesta al medio de disolución, tenga como consecuencia un aumento en la velocidad de disolución.

Por lo tanto, el control del tamaño de partícula de un fármaco es de vital importancia, ya que además de incidir directamente sobre las propiedades tecnológicas del producto, repercute directamente sobre su biodisponibilidad a partir de una forma de dosificación. Como ejemplo clásico en relación a esta cuestión, puede citarse el caso de la griseofulvina. Esta sustancia se comercializó inicialmente con un tamaño de partícula convencional, lo que motivó un gran número de fracasos terapéuticos debido a una absorción insuficiente. Posteriormente, se demostró que micronizando el producto se podían obtener niveles plasmáticos aceptables disminuyendo la dosis hasta en un 50%. Actualmente la USP exige la utilización de este fármaco micronizado.

No obstante, llegado a este punto es necesario considerar la siguiente cuestión: ¿una disminución en el tamaño de partícula de fármacos poco solubles implica siempre un aumento en la velocidad de disolución y, por tanto, en su velocidad de absorción?

En principio podríamos contestar que sí, pero podemos encontrarlos ante dos circunstancias diferentes:

- El primero, que al disminuir el tamaño de partícula se favorezca la agregación de estas partículas debido a la energía acumulada en ellas en el transcurso de la trituración. Esto trae consigo una reducción en la dispersabilidad del polvo y, en consecuencia, problemas de humectación del mismo, es decir desde un punto de vista cuantitativo estamos incrementando la solubilidad al disminuir el tamaño de partícula, pero no así desde un punto de vista cualitativo, ya que la capacidad de humectación de la superficie es menor.

- El segundo, que al aumentar la superficie específica de un principio activo estamos aumentando su reactividad. Esta circunstancia incide directamente sobre sus características de estabilidad y conservación.

Por lo tanto, se puede afirmar que existe un tamaño óptimo de partícula para cada caso concreto. Este tamaño debe ser lo suficientemente pequeño como para que la superficie específica expuesta al medio de disolución sea considerable, pero dentro de un cierto límite a fin de evitar las dificultades comentadas anteriormente.

De todo lo visto hasta este momento se desprende que es necesario estudiar de forma sistemática el tamaño medio de partícula, que va a condicionar la superficie específica de los principios activos, así como estandarizar su granulometría desde el principio, dadas las importantes repercusiones tecnológicas y biofarmacéuticas que de ello se puede derivar.

### 6. METODOS EMPLEADOS PARA MODIFICAR LA SOLUBILIZACION DE FARMACOS EN AGUA

Una vez que hemos definido qué es la velocidad de disolución y estudiado los distintos factores que pueden modificarla, vamos a analizar las diferentes estrategias a seguir para modificar la solubilización en agua de los fármacos. Estos métodos pueden clasificarse en tres grandes grupos: modificaciones químicas, físicas y farmacotécnicas.

#### 6.1. Modificaciones químicas

##### Formación de sales

Dentro de los métodos químicos, la formación de sales constituye un recurso muy extendido en la práctica farmacéutica. Tiene por finalidad transformar un fármaco ácido o básico, en una sal más hidrosoluble. Este aumento de la solubilidad permite, en primer lugar, elaborar más fácilmente determinadas formas líquidas de dosificación y, en segundo lugar, el aumento de la velocidad de disolución implica una muy importante repercusión biofarmacéutica, ya que conduce a un aumento significativo de la biodisponibilidad de formas de dosificación de fármacos con problemas de solubilidad.

Actualmente, son muchos los fármacos que se formulan en forma de sal. Por ejemplo, los alcaloi-

des, poco hidrosolubles en forma de base, se presentan como clorhidratos y nitratos, excepto la efedrina; los barbitúricos, que son poco solubles en forma de ácido; o el diclofenaco, que como ácido es poco soluble en agua.

##### Formación de ésteres

El objetivo perseguido cuando se sintetizan los ésteres de un principio activo es justo el contrario del caso anterior: se pretende alterar la solubilidad de una sustancia para retardar su velocidad de disolución. De esta manera pueden lograrse diferentes fines, por ejemplo:

- Evitar la degradación del producto a nivel gástrico. Por ejemplo, la eritromicina formulada en forma de éster (estolato) es muy poco soluble en medio gástrico, por lo que su velocidad de degradación se verá reducida.

- Enmascarar un sabor desagradable. En este sentido existe un ejemplo clásico: el cloranfenicol es un fármaco muy amargo que se formula como palmitato o estearato. Estas formas, al ser menos solubles, son más insípidas.

#### 6.2. Modificaciones físicas

##### Estado cristalino

Anteriormente, ya hemos comentado la influencia que el polimorfismo ejerce sobre la solubilidad. Este método consiste en la utilización de formas termodinámicamente más activas, como las formas metaestables o amorfas, que el fármaco en estado usual. En este sentido, la utilización de formas metaestables como recurso para mejorar las propiedades de solubilidad estará justificada siempre que se asegure la estabilidad del fármaco bajo las distintas condiciones a que éste va a ser sometido en las diferentes operaciones tecnofarmacéuticas que puedan llevarse a cabo.

Un ejemplo muy significativo es el estudio que se realizó sobre el palmitato de cloranfenicol. Esta sustancia se presenta en tres formas polimórficas (A, B y C) y una forma amorfa. Sólo las formas B (metaestable) y amorfa son hidrolizables por las esterases intestinales y, por lo tanto, activas. Las suspensiones que se comercializaron en el mercado se elaboraron con la forma B. Las dificultades

empezaron a surgir cuando se detectó la presencia del polimorfo A, inactivo, en muestras de suspensiones que mostraban ineficacia terapéutica. La trascendencia de estos resultados condujo a que la Food and Drug Administration obligara la determinación por valoración con infrarrojos del polimorfo A.

#### Obtención de hidratos

Como hemos comentado antes, la forma anhidra de un fármaco es más soluble que las formas hidratadas. Por lo tanto, deben controlarse de forma rigurosa las condiciones de cristalización de los fármacos susceptibles de formar hidratos.

A modo de ejemplo, pueden citarse casos como los de la ampicilina, cafeína o teofilina, cuyas formas anhidras son más solubles en agua que sus formas hidratadas.

#### 6.3. Modificaciones farmacotécnicas

##### Uso de codisolventes

Como hemos señalado anteriormente, es frecuente emplear mezclas de distintos disolventes en la elaboración de medicamentos líquidos con objeto de incrementar la solubilidad del principio activo modificando la constante dieléctrica del medio de disolución. Entre los codisolventes más comúnmente utilizados en farmacia pueden citarse etanol (con propiedades bactericidas), propilenglicol (de características similares al etanol), glicerina (similar a los dos anteriores pero algo más irritante) o los PEG 300, 400 y 600. Su uso está muy generalizado en la preparación de inyectables; es, por ejemplo, el caso de la formulación a base de diazepam, propilenglicol, etanol y tensoactivos.

La utilización de codisolventes resuelve problemas de solubilidad y estabilidad de muchos fármacos, pero su uso también puede plantear algunos inconvenientes. Uno de estos inconvenientes es la toxicidad de estos productos y la posible irritación tisular que podrían provocar. Evidentemente, deben utilizarse a concentraciones fisiológicamente compatibles y de acuerdo, a su vez, con la vía de administración a la que se destina.

#### Formación de complejos

Otro método utilizado para modificar la solubilidad de fármacos en agua es la formación de un complejo soluble entre el principio activo y un agente complejante. Dentro de los distintos tipos de complejos que podemos encontrar para aumentar la velocidad de disolución, los más empleados son los moleculares (como los que forma la cafeína como ligando y diversos fármacos) o los de inclusión (como los formados por las ciclodextrinas, por ejemplo el piroxicam y la beta-ciclodextrina).

Los complejos de ciclodextrinas son asociaciones reversibles que dan lugar a la formación de nuevos compuestos cuyas propiedades fisicoquímicas difieren, generalmente, de las de los principios activos libres. En estos complejos el fármaco, generalmente, se aloja en la cavidad hidrófoba de la ciclodextrina resultando el sistema mucho más soluble que el fármaco de partida. En función del tamaño de la ciclodextrina,  $\alpha$ ,  $\beta$ , y  $\gamma$  el proceso se verá facilitado cuanto mayor sea la cavidad interior. Además, pueden encontrarse diferentes relaciones fármaco:ciclodextrina, ésta puede ser 1:1 1:2 ó 2:3, para este último caso existe mucha controversia en cuanto si las fuerzas intermoleculares son tipo enlace de H o Van der Waals.

De esta manera, se facilita notablemente la elaboración de formas farmacéuticas líquidas y, por otro lado, desde un punto de vista biofarmacéutico, podemos acelerar la velocidad de disolución de los fármacos complejados, incrementando, por tanto, la biodisponibilidad de sus formas de dosificación.

#### Dispersiones sólidas

Son sistemas constituidos por uno o varios principios activos dispersados en estado sólido, ya sea en forma molecular o microcristalina, en un vehículo inerte muy hidrosoluble que recibe el nombre de portador. Estas dispersiones sólidas pueden obtenerse fundiendo el vehículo e incorporando después el fármaco o disolviendo conjuntamente fármaco y vehículo en un disolvente apropiado, generalmente orgánico, evaporándolo posteriormente. El fármaco

queda interpuesto en el seno del sustrato de modo que al disolverse en agua el principio activo se libera en estado de fina división y pasa a disolución con mayor rapidez que en su estado de agregación normal.

Entre las sustancias que se utilizan como vehículos pueden citarse, entre otros, manitol, urea, polietilenglicoles, polivinilpirrolidona o ácido succínico.

Se han propuesto diversos mecanismos para explicar el aumento en la disolución de estos productos:

- Algunos autores proponen que esta mejora es debido a una reducción del tamaño de partícula. Recordemos que según la ecuación de N-W, una disminución del tamaño de partícula conduce a una mayor velocidad de disolución del fármaco. Otros autores han señalado que esta disminución del tamaño de partícula va acompañada, además, por una mejora en las características de dispersabilidad del polvo, con lo que se facilita la humectabilidad de las partículas por disminución de la tensión superficial del medio de disolución.

- Otras teorías proponen que durante el proceso de elaboración de las dispersiones sólidas se produce una modificación en la naturaleza cristalina del fármaco, pudiéndose obtener el fármaco en formas más solubles que la inicial.

A modo de resumen, podemos indicar que en la mayoría de los casos no es un único factor el responsable de la mejora en la velocidad de disolución de las dispersiones sólidas, sino la suma de varios de ellos.

#### Solubilización micelar

La solubilización micelar se produce gracias al comportamiento, en disolución, de unas sustancias denominadas agentes tensoactivos. Estos agentes son moléculas de carácter anfifílico porque presentan una fracción lipófila y otra hidrófila. Cuando su concentración en disolución acuosa sobrepasa cierto valor, denominada concentración micelar crítica, sus moléculas se asocian de forma espontánea para formar agregados o micelas de tamaño coloidal.

La parte no polar de las moléculas se encuentra dirigida hacia el interior de la micela, lo que permite incorporar en su interior un fármaco poco o nada hidrosoluble. Por el contrario, la parte hidrófila está dirigida hacia el exterior, en contacto directo con el medio acuoso. Este proceso favorece la disolución del fármaco y su posterior absorción, no obstante, conviene reseñar en este punto, que las micelas no pueden absorberse directamente. Como ejemplo de fármacos que pueden incorporarse en micelas puede citarse el caso de vitaminas liposolubles y esteroides. Por otro lado, destacar que se prefieren las micelas no iónicas de las iónicas debido a que presentan menos problemas de toxicidad.

Asimismo, se ha podido comprobar también que los tensoactivos pueden provocar una mejora en la velocidad de disolución cuando se encuentran por debajo de su CMC porque provocan una disminución de la tensión superficial, mejorando la dispersabilidad y humectabilidad de las partículas de fármaco. Pero además, también pueden disminuir la tensión superficial a nivel de la membrana de absorción, por acción directa sobre la fracción liposoluble de dicha membrana.

De todas maneras, los mecanismos de acción de estas sustancias son bastante complejos, por lo que se debe tener cierta precaución a la hora de incorporarlos en una formulación.

#### Sustratos insolubles

Recientemente se ha propuesto un nuevo procedimiento para incrementar la velocidad de disolución que consiste en la utilización de sustratos insolubles. Son sustancias de gran superficie específica sobre la que se deposita un recubrimiento de fármaco. Esto se consigue introduciendo el sustrato insoluble en una disolución del principio activo y evaporando seguidamente el disolvente.

Este método está resultando eficaz, aunque es imprescindible que el fármaco carezca de afinidad específica hacia el sustrato ya que, de otro modo, se formarían adsorbatos que retrasarían la disolución. Como sustratos, actual-

mente se están utilizando la sílice coloidal y la celulosa microcristalina.

#### 7. BIBLIOGRAFIA

- [1] Atkins, P.W. "Fisicoquímica", 2ª ed. Addison-Wesley Iberoamericana, S.A. Wilmington, pág. 699 (1987).
- [2] Buri, P. y Doelker, E. "La mise à disposition de l'organisme des principes actifs à partir des formes pharmaceutiques destinées à l'administration par voie orale" en "Traité de biopharmacie et pharmacocinétique" (Editor: J.M. Aiache), 10ème edit. Editions Vigot, Paris, pág. 67 (1990).
- [3] Bustamante, P. "Disolución y solubilidad" en "Tratado de Farmacia Galénica", 1ª ed (editor: C.Fauli) Luzán 5, S.A. de ediciones, Madrid, pág. 357 (1993).
- [4] Disanto, A.R. "Bioavailability and bioequivalency testing" en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Compilador General: A.R. Gennaro), 18 th edit. Mack Publishing Company, Pennsylvania, pág. 207 (1990).
- [5] Dumas, J. "L'absorption" en "Traité de biopharmacie et pharmacocinétique" (Editor: J.M. Aiache), 10ème edit Editions Vigot, Paris, pág. 43 (1990).
- [6] García-Sánchez, M.J. y Domínguez-Gil, A. "Preformulación de medicamentos" en "Tratado de Farmacia Galénica", 1ª Ed. (Editor: C. Fauli) Luzán, 5, S.A. de ediciones, Madrid, pág. 77 (1993).
- [7] Gould, P.L.; Howard, J.R. y Oldershaw, G.A. "The Effect of Hydrate formation on the solubility of theophylline in binary aqueous cosolvent systems". Int. J. Pharm., 51, pág. 195-202 (1989).
- [8] Hamid, I.A. y Parrot, E.L. "Effect of temperature on solubilization and hydrolytic degradation of solubilized benzocaine and homatropine". J. Pharm. Sci. 60 (6), pág. 901-906 (1971).
- [9] Hamza, Y.E. y Paruta, A.N. "Solubilization of paracetamol using non-ionic and co-solubilizers". Drug. Dev. Ind. Pharm. 11 (1), pág. 187-206 (1985).
- [10] Harvey, S.C. "Drug absorption, action and disposition" en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Compilador General: A.R. Gennaro), 18th edit. Mack Publishing Company, Pennsylvania, pág. 697 (1990).
- [11] Herzfeldt, C.D. y Kümmel, R. "Dissociation constants, solubilities and dissolution rates of some selected nonsteroidal antiinflammatories". Drug. Dev. Ind. Pharm., 9 (5), pág. 767-793 (1983).
- [12] López-Gúzman, J.M., Vidal-Casero, M. y Pla-Delfina, J.M. "Biofarmacia y Farmacocinética: aproximación histórica IV. Biofarmacia: modulación de la biodisponibilidad". Cienc. Pharm. 3 (2), pág. 97-116 (1993).
- [13] Martín, A. y Bustamante, P. "El parámetro de solubilidad en las ciencias farmacéuticas". And. Real. Acad. Farm., 55, pág. 175-202 (1989).
- [14] Mohammad, H.A.H. y Fell, J.T. "The

wetting and dissolution rate of phenobarbitone powders". Drug. Dev. Ind. Pharm. 9 (1-2), pág. 203-214 (1983).

[15] Neau, S.H.; Flynn, G.L. y Yalkowsky, S.H. "The influence of heat capacity assumptions on the estimation of solubility parameters from solubility data". Ind. J. Pharm. 49, pág. 223-229 (1989).

[16] Paruta, A.N. "Thermodynamics of aqueous solutions of aqul-p-aminobenzoate". Drug. Dev. Ind. Pharm., 10 (3), pág. 453-465 (1984).

[17] Ravin, L.J. y Radebaugh, G.W. "Preformulation" en "Remington's Pharmaceutical Sciences" (Compilador General: A.R. Gennaro), 18th edit. Mack Publishing Company, Pennsylvania, pág. 1.435 (1990).

[18] Sokoloski, T.D. "Solutions and phase equilibria" en Remington's Pharmaceutical Sciences" (Compilador General: A.R. Gennaro), 18th edit. Mack Publishing Company, Pennsylvania, pág. 207 (1990).

[19] Wang, L. y Paruta, A.N. "Solubility of various barbiturates in buffered aqueous solutions (I). Test of a theoretical equation". Drug. Dev. Ind. Pharm. 10 (4), pág. 667-683 (1984).

[20] Yalkowsky, S.H. (editor) "Techniques of solubilization of drugs". Marcel Dekker, New York (1981).

