

UNA ESTRATEGIA PARA LA SELECCION SISTEMATICA DE VEHICULOS EN EL DISEÑO DE FORMAS FARMACEUTICAS LIQUIDAS HOMOGENEAS.

* FERNANDO JIMÉNEZ MUÑOZ

* FLEMING MARTÍNEZ RODRÍGUEZ

RESUMEN

La acumulación sistemática de datos fisicoquímicos es utilizable una y otra vez en el diseño de vehículos que cumplan las condiciones impuestas en el diseño y desarrollo de medicamentos. La puesta en práctica de la anterior metodología se ilustra en el presente artículo mediante un ejemplo de aplicación de la información fisicoquímica de sistemas solventes ternarios al diseño de un vehículo disolvente para una solución inyectable. La mezcla ternaria escogida, constituida por Agua Destilada, Alcohol USP y Propilenglicol USP presenta restricciones en los valores de algunas de las propiedades fisicoquímicas, a causa de consideraciones biofarmacéuticas y tecnológicas. La selección de las mezclas que cumplen con las condiciones especificadas, se realiza utilizando las curvas isométricas en diagramas triangulares.

SUMMARY

The experimental physicochemical data systematically accumulated are used several times in the design of vehicles that are in agreement with the requirements for the design and development of drugs. An application example in the design of a vehicle for an injectable solution by using physicochemical information of ternary systems is presented in this paper. Some physicochemical values of the ternary mixture Distilled Water, Alcohol USP and Propylene Glycol USP are inadequate in this SENF by biopharmaceutical and technological considerations. The selection of the mixtures that are in agreement with the specified conditions was made by using the isometrics curves in triangular graphics.

INTRODUCCION

La selección de los componentes de un vehículo en la etapa de diseño y desarrollo de una forma farmacéutica líquida, exige

la disponibilidad de información exhaustiva en todo lo relacionado con las propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas de las diversas composiciones posibles a partir de las mezclas de dos o más cosolventes. Para facilitar el anterior proceso, es necesario contar con información sistematizada, en propiedades tales como densidad, polaridad, viscosidad, tensión superficial, presión de vapor, índice de refracción etc., por medio de las cuales, es posible definir las regiones de composición más probable, que satisfacen un conjunto de restricciones impuestas por la vía de administración, características del proceso productivo etc. (1, 2, 3).

Cuando se enfrenta el diseño de un SENF y no se cuenta con información fisicoquímica suficiente de los posibles auxiliares de formulación, el único camino posible es la prueba y el error, situación que además de aleatoria y antieconómica, no asegura que la composición seleccionada cumple todos los requisitos. Adicionalmente, en el caso particular de los sistemas farmacéuticos, éstos no se comportan de manera ideal y por lo tanto un modelo de aproximación lineal es inadecuado para calcular una propiedad fisicoquímica como un promedio ponderado de los parámetros de los componentes puros y su porcentaje en la mezcla disolvente, y utilizarlo puede conducir a desviaciones significativas en el valor estimado de una propiedad.

Si por el contrario, como resultado de la actividad experimental, progresivamente se acumulan datos fisicoquímicos obtenidos de manera sistemática, toda esta información es utilizable una y otra vez en la búsqueda de los más variados vehículos que cumplan las restricciones impuestas por el profesional Farmacéutico responsable del diseño y desarrollo de medicamentos.

Esta última posibilidad, si bien inicialmente exige la determinación exhaustiva de las propiedades fisicoquímicas de diferentes mezclas binarias y ternarias de cosolventes, una vez obtenidos los datos y transformados a información sistematizada, constituyen un soporte básico para la preformulación de soluciones. Un ejemplo ilustrativo del anterior procedimiento, constituye el objetivo del presente documento.

* Universidad Nacional de Colombia. Facultad de Ciencias. Departamento de Farmacia. A. A. 14490. Santafé de Bogotá D. C.

METODOLOGIA

El proceso se inicia con la búsqueda bibliográfica de la información descriptiva de las propiedades fisicoquímicas de mezclas cosolventes homogéneas binarias y ternarias, situación que por lo regular es imposible de alcanzar ya que en la bibliografía especializada, cuando se encuentran datos representativos, estos son discontinuos o contienen información de disolventes que no son utilizables en la elaboración de un sistema de entrega [SENF]. La alternativa entonces, consiste en la obtención de los datos de manera sistemática por métodos experimentales, tal como los que se han reportado en publicaciones previas (1, 4, 5), y que para el objetivo de este documento, se presentan a manera de resumen en la Tabla 1, donde se reportan los valores de índice de refracción (n_D), densidad (D), tensión superficial (γ), constante dieléctrica aparente (ϵ) y viscosidad dinámica (η)

Si el vehículo disolvente corresponde a un sistema ternario, es necesario construir entonces, los correspondientes diagramas triangulares en los cuales se representa el cambio de cada parámetro fisicoquímico en función de la composición mediante líneas isométricas, tal como se han presentado en artículos anteriores (1, 4, 5), y en algunas referencias (6, 7, 8).

Luego, se incluyen las condiciones de restricción provenientes de criterios tales como compatibilidad de los componentes con la vía de aplicación del producto, valores permitidos para la viscosidad, la densidad y la tensión superficial en función de la vía de administración y la tecnología del proceso productivo, constante dieléctrica del sistema como requisito para disolver el fármaco en función de su polaridad, índice de refracción del vehículo como criterio de calidad y pureza y si es del caso, presión de vapor para asegurar las condiciones de estabilidad física frente a las condiciones ambientales, tanto durante la etapa de producción como en las condiciones de envase, empaque y almacenamiento.

Por último mediante la superposición de los diagramas de cada propiedad fisicoquímica, se obtiene la región de posibles vehículos que satisfacen simultáneamente todas las restricciones y dentro de ella, el Farmacéutico responsable del diseño del [SENF] selecciona aquellos que elaborará como posibles prototipos. Esto hace el proceso altamente efectivo y económico a diferencia del método usual de prueba y error.

PRESENTACION DE RESULTADOS

Como ejemplo de la potencial aplicación de la información obtenida y sistematizada sobre propiedades fisicoquímicas de sistemas ternarios formados por Agua destilada, Alcohol USP y polioles (Propilenglicol USP, Glicerina USP y Polietilenglicol 400 NF), se muestra su empleo en el diseño de algunos posibles vehículos para una forma farmacéutica líquida homogénea inyectable, que por las propiedades intrínsecas del principio activo (solubilidad), requiere una constante dieléctrica aparente entre 45 y 55 en una mezcla ternaria compuesta por agua, alcohol y propilenglicol (9).

Por consideraciones biofarmacéuticas, de compatibilidad con la vía de administración y por razones de tipo tecnológico, se necesita que la viscosidad se encuentre entre 5 y 8 cps, la tensión superficial entre 37.5 y 42.5 dinas/cm y la densidad entre 1.00 y 1.02 g/mL. (10, 11).

La siguiente etapa consiste en trazar en la gráfica del sistema ternario, las zonas que satisfacen las restricciones impuestas (Figuras 1 a 5), iniciando con la polaridad del vehículo expresada por medio de la constante dieléctrica aparente (Figura 1), continuando con la viscosidad (Figura 2), y siguiendo con la tensión superficial (Figura 3) y la densidad (Figura 4). Sin ser una condición inicial, el índice de refracción queda definido entre 1.39 y 1.40 (Figura 5), lo que permite que esta propiedad pueda utilizarse como parámetro de control en la elaboración del vehículo.

TABLA 1. Propiedades fisicoquímicas del sistema Agua - Alcohol - Propilenoglicol (W-A-PG) a $20.0 \pm 0.5^\circ\text{C}$. (*)

W %p/p	(A-G) %p/p	Re (A-PG)	n_D	D (g/mL)	γ (din/cm)	ϵ	η (cps)
0.00	100.00	0-1	1.4326	1.037	37.1	32.00	50.5
0.00	100.00	1-0	1.3639	0.808	23.5	27.05	1.3
100.00	0.00	0-0	1.330	0.998	63.0	80.40	1.0
20.00	80.00	1-7	1.4109	1.018	37.7	42.14	13.2
30.00	70.00		1.4035	1.021	40.2	47.62	9.4
40.00	60.00		1.3948	1.022	42.5	53.33	6.6
50.00	50.00		1.3857	1.021	45.0	58.81	4.8
60.00	40.00		1.3757	1.018	47.7	64.05	3.6
70.00	30.00		1.3648	1.014	50.8	68.81	2.7
80.00	20.00		1.3543	1.009	54.0	72.86	2.1
20.00	80.00	2-6	1.4035	0.993	34.8	41.19	8.6
30.00	70.00		1.3974	0.999	36.9	46.67	7.2
40.00	60.00		1.3900	1.004	39.4	52.62	5.7
50.00	50.00		1.3817	1.006	41.9	58.10	4.4
60.00	40.00		1.3726	1.007	44.8	63.33	3.4
70.00	30.00		1.3630	1.006	48.1	68.10	2.7
80.00	20.00		1.3530	1.004	51.9	72.62	2.1
20.00	80.00	3-5	1.3970	0.968	32.7	40.48	6.7
30.00	70.00		1.3917	0.978	34.8	45.95	5.7
40.00	60.00		1.3857	0.986	36.9	51.67	4.9
50.00	50.00		1.3780	0.992	39.4	57.14	4.1
60.00	40.00		1.3700	0.996	42.3	62.86	3.3
70.00	30.00		1.3613	0.998	45.8	67.62	2.7
80.00	20.00		1.3517	0.999	50.0	72.38	2.1
20.00	80.00	4-4	1.3900	0.945	31.2	39.76	5.2
30.00	70.00		1.3861	0.957	33.1	45.00	4.8
40.00	60.00		1.3809	0.968	35.0	50.71	4.3
50.00	50.00		1.3743	0.977	37.3	56.43	3.6
60.00	40.00		1.3670	0.985	40.0	61.90	3.1
70.00	30.00		1.3591	0.990	43.9	67.14	2.6
80.00	20.00		1.3504	0.994	48.3	71.91	2.0
20.00	80.00	5-3	1.3839	0.923	30.0	39.05	4.0
30.00	70.00		1.3804	0.937	31.9	44.52	3.9
40.00	60.00		1.3765	0.951	33.7	50.00	3.8
50.00	50.00		1.3704	0.964	35.6	55.71	3.4
60.00	40.00		1.3643	0.973	38.1	61.19	3.0
70.00	30.00		1.3574	0.982	41.9	66.67	2.6
80.00	20.00		1.3496	0.988	46.5	71.43	2.0
20.00	80.00	6-2	1.3778	0.899	29.2	38.10	3.3
30.00	70.00		1.3752	0.917	31.0	43.57	3.3
40.00	60.00		1.3717	0.934	32.1	49.05	3.3
50.00	50.00		1.3670	0.949	34.1	55.00	3.1
60.00	40.00		1.3617	0.963	36.5	60.71	2.9
70.00	30.00		1.3552	0.974	40.0	66.19	2.5
80.00	20.00		1.3487	0.983	45.0	70.95	2.0
20.00	80.00	7-1	1.3713	0.879	28.1	37.38	2.7
30.00	70.00		1.3700	0.900	29.6	42.86	2.8
40.00	60.00		1.3674	0.918	31.0	48.33	2.9
50.00	50.00		1.3635	0.936	32.5	54.29	2.9
60.00	40.00		1.3590	0.952	35.0	60.00	2.8
70.00	30.00		1.3535	0.965	38.7	65.48	2.5
80.00	20.00		1.3474	0.976	44.0	70.48	2.0
Variación			0.0004	0.001	0.4	-----	0.4

(* 1): [1] % p/p corresponde al porcentaje del componente [1] en la muestra, (2-3) % p/p corresponde al porcentaje de la suma de los componentes [2] y [3]. (100 - 1% p/p) y Re(2-3) corresponde a la proporción en que se encuentran los componentes [2] y [3] entre sí en la mezcla, por ejemplo, 1-7 corresponde a 12.5% del componente [2] y 87.5% del componente [3] y la suma de los dos porcentajes constituye el complemento del componente [1] para tener el 100% en peso, del sistema.

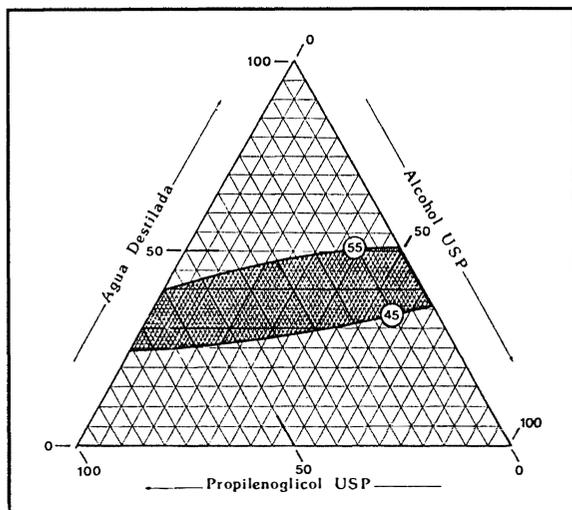


Figura 1. Constante dieléctrica aparente ($45 < \epsilon < 55$)

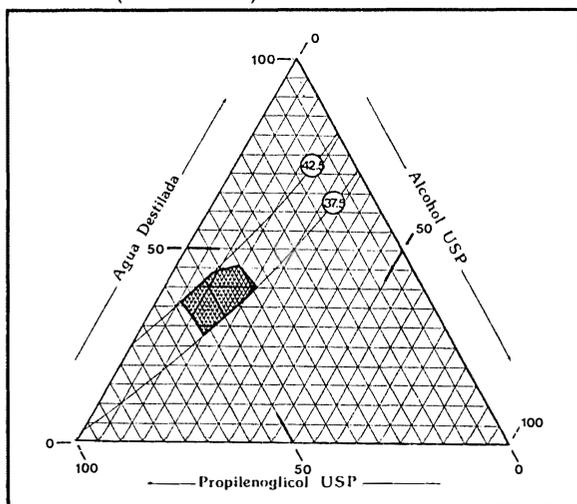


Figura 3. Tensión superficial ($37.5 < \gamma < 42.5$ dinas/cm)

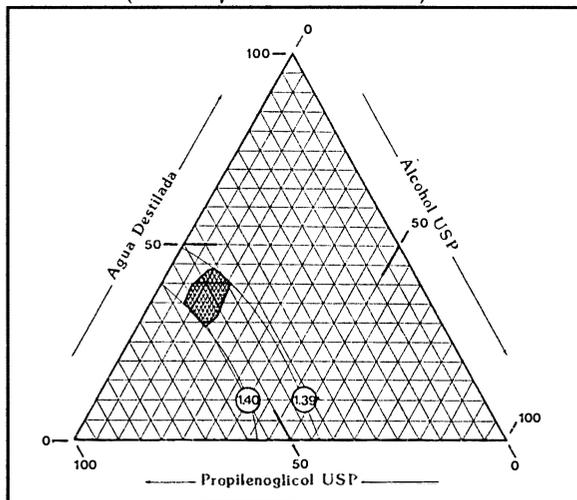


Figura 5. Índice de refracción. ($1.39 < n_D < 1.40$)

DELIMITACIÓN DE ZONAS QUE SATISFACEN LAS RESTRICCIONES IMPUESTAS

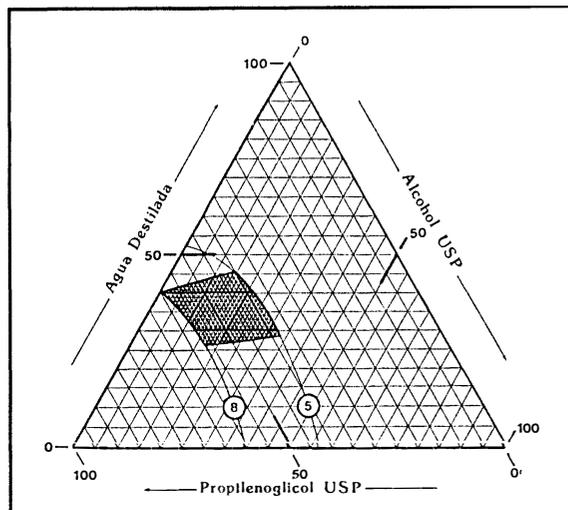


Figura 2. Viscosidad. ($5 < \eta < 8$ cps)

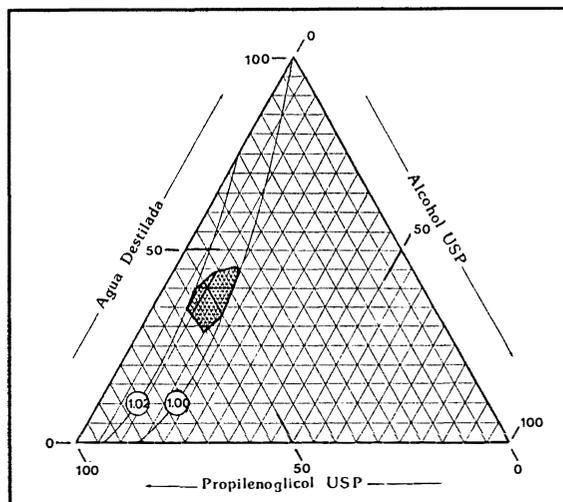


Figura 4. Densidad. ($1.00 < D < 1.02$ g/mL)

Como se observa, en esta etapa se reduce significativamente el número de posibles composiciones que cumplen con las especificaciones requeridas, determinándose una pequeña zona de vehículos utilizables dentro de la cual, el Farmacéutico de diseño puede escoger la composición más apropiada, recurriendo si lo necesita, a otros criterios tales como la estabilidad física del vehículo, la disponibilidad de materiales, costos, etc.

Como consecuencia del proceso, se obtiene un conjunto de posibles composiciones para el vehículo en desarrollo, algunas de las cuales se presentan en la tabla 2.

TABLA 2. Posibles vehículos que satisfacen las especificaciones reportadas en el ejemplo.

Composiciones	Agua %p/p	Alcohol %p/p	Propilenglicol % p/p
1	35.00	10.00	55.00
2	35.00	15.00	50.00
3	40.00	10.00	50.00
4	40.00	15.00	45.00

DISCUSION

Una vez obtenidos de manera analítica los posibles vehículos que cumplen con las restricciones impuestas, se procede con la etapa experimental en la cual se elaboran y desaffian los sistemas obtenidos, teniendo como criterio tanto la estabilidad y solubilidad del fármaco como la estabilidad física del vehículo. En el caso de fármacos de carácter ácido o básico, es necesario considerar que si para mejorar la solubilidad se recurre al ajuste del pH en el sistema propuesto, se obtendrá un valor aparente debido a que el disolvente no es exclusivamente Agua y por lo tanto se modifica la escala de acidez.

Este nuevo factor debe tenerse presente, ya que el valor de la constante de disociación de electrolitos asociados [pKa], se altera por la polaridad del medio. Por tanto, en el diseño de productos que involucren este tipo de fármacos, es conveniente conocer la intensidad de la variación en el grado de disociación por efecto de la constante dieléctrica del vehículo. Así por ejemplo, en el caso de un fármaco ácido asociado del tipo fenobarbital, se ha determinado experimentalmente esta variación para sistema binarios Agua-Alcohol y Agua-Propilenglicol y sus resultados se han presentado tanto de manera gráfica como por relaciones matemáticas empíricas que permiten calcular el pKa aparente en función de la constante dieléctrica (2, 9). Consideraciones del mismo tipo se deben tener en cuenta para los restantes componentes de la formulación.

CONCLUSION

Encaminados hacia el fin de hacer más racional el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, es conveniente como objetivo, sistematizar la información sobre propiedades fisicoquímicas y farmacotécnicas de auxiliares de formulación y plantear y realizar los ensayos necesarios para obtener la faltante, lo cual, como se ha visto en este documento, redundaría en un ahorro de tiempo y recursos al reducir a un mínimo el número de ensayos a nivel de laboratorio.

BIBLIOGRAFIA

1. F. JIMENEZ, D. CARREÑO, F. MARTINEZ, *Rev. Col. Cien. Quím. Farm.* No 21, 41, (1993).
2. A. MARTIN, P. BUSTAMANTE, A. H. C. CHUN, "Physical Pharmacy, physical chemical principles in the pharmaceutical sciences", 4th edition, Lea & Febiger, Philadelphia, 1993. p. 512.
3. J. C. BOYLAN, en "Liquids: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3rd edition. Ed. por L. Lachman, H. A. Lieberman y J. L. Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. p. 457.
4. F. JIMENEZ, D. CARREÑO, F. MARTINEZ, *Rev. Col. Cien. Quím. Farm.* No 21, 60, (1993).
5. F. JIMENEZ, G. J. ALFONSO, J. O. ESPITIA, F. MARTINEZ, *Rev. Col. Cien. Quím. Farm.* No 23, 70, (1995).
6. J. DAVILA, H. ROMERO, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte III. Sistemas Ternarios: Jarabe USP - Alcohol USP - Agua y Sorbitol USP - Alcohol USP - Agua.* Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. (1986).
7. D. CARREÑO, J. ESPITIA, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte IV. Sistemas ternarios: Agua - Alcohol USP - Polioles USP.* Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. (1993).
8. G. J. ALFONSO, F. MARTINEZ, *Determinación de algunas constantes fisicoquímicas de vehículos solventes de uso farmacéutico. Parte V. Sistemas ternarios: Agua - Poliol - Poliol y mezcla de polioles.* Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. (1993).
9. J. CARVAJAL, P. M. CORDOBA, *Diseño y desarrollo de una forma farmacéutica líquida homogénea, inyectable de fenobarbital.* Tesis. Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. (1988).
10. J. HELMAN, "Farmacotecnia Teórica y Práctica". 1ª edición. Compañía Editorial Continental, México, 1980. Vol. 2.
11. K. E. AVIS, en "Preparados Parenterales: Remington Farmacia", 17a edición. Ed por A. R. Gennaro, Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 1987, Vol 2. p. 2059.
12. K. E. AVIS, en "Sterile Products: The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", 3rd edition. Ed. por L. Lachman, H. A. Lieberman y J. L. Kanig, Lea & Febiger, Philadelphia, 1986. p. 640.