

EL COMPUTADOR COMO HERRAMIENTA EN LA PREFORMULACION DE MEDICAMENTOS. PARTE I: APLICACION EN EL DISEÑO DE FORMAS LIQUIDAS HOMOGENEAS.

Fernando Jiménez M.,*
Emiliano Barreto H.*

RESUMEN

En este trabajo se presenta un programa de computador desarrollado para ser aplicado en el diseño de formas farmacéuticas líquidas homogéneas, lo cual constituye una herramienta que facilita y automatiza el tratamiento de los datos, con el consiguiente ahorro de tiempo y costo en los estudios de preformulación. El programa diseñado, puede ser empleado en microcomputadores relativamente accesibles como lo son el Apple IIC y IIE. Se pueden conseguir copias del programa con los autores.

SUMMARY

The development of the one computer program, for the rational design of liquid homogeneous dosage forms was made. These is one important contribution to the preformulation studies with the automatic treatment of dates to economize time and made inexpensive the process. It is possible to run it in a Apple IIC and IIE microcomputer. The program is available from the authors.

INTRODUCCION

La preformulación como sistema de información, debe corresponder al proceso de generación y sistematización de información elaborada con la finalidad de hacerla disponible a un usuario, de manera coherente, continua y útil (1).

Para el diseño lógico de una forma farmacéutica, es fundamental contar tanto con un gran número de datos ordenados que describan cuantitativamente el comportamiento fisicoquímico de los componentes solos y asociados, como también disponer de procedimientos automáticos de cálculo, que faciliten la deducción de la composición más adecuada para el vehículo, en función del fármaco, su estabilidad, su biodisponibilidad, la vía de administración del medicamento, etcétera.

Es innegable que por su velocidad, confiabilidad, capacidad de almacenamiento, facilidad de documentación y actualización, el computador constituye una eficaz herramienta auxiliar, para el Químico Farmacéutico responsable del diseño y desarrollo de nuevos medicamentos.

Si se considera que el desarrollo de una forma de presentación líquida homogénea, conlleva el cubrimiento secuencial de las siguientes etapas:

- a) Adecuación del vehículo al fármaco
- b) Estabilización del medicamento
- c) Adecuación del SENF a la vía de administración, y
- d) Corrección organoléptica del producto final, disponiendo de una información sistematizada y de herramientas como el computador que permita un desarrollo automatizado de los datos, la tarea del diseño, que muchas veces se realiza a "prueba y error", puede convertirse en una actividad coherente y sistemática (2).

Este trabajo presenta un programa de computador desarrollado para ser utilizado en el diseño de formas líquidas homogéneas y forma parte de otro más general, en el cual se contempla su extensión a sistemas heterodispersos líquido-líquido, sólido-líquido y a formas de presentación sólidas.

METODOLOGIA

En la codificación del programa para computador se utilizó el lenguaje BASIC Applesoft (3) y puede ser utilizado en computadores Apple IIC y IIE; requiere de una memoria inferior a 64K y una unidad de discos de 5 1/4".

El programa se diseñó en bloques estructurados y es de tipo interactivo. A través de un Menú principal de opciones, se tiene acceso a las diferentes subrutinas de cálculo, algunas de las cuales toman información de un archivo construido especialmente para la aplicación y que puede ser actualizado por el usuario según sus necesidades. Incluye la presentación de resultados por pantalla o por impresora y en todas las

* Departamento de Farmacia. Facultad de Ciencias. Universidad Nacional de Colombia. Apartado Aéreo No. 14490. Bogotá, D.E. Colombia. Suramérica.

subrutinas, contiene un pequeño "tutor" que guía al usuario en la utilización eficiente y las posibilidades o limitaciones en el funcionamiento del programa.

No necesita de una capacidad significativa de almacenamiento, ya que solo la aplicación que se esté utilizando permanece en la memoria principal. Muchas de las posibilidades utilizan datos reales generados experimentalmente en trabajos previos o tomados de la literatura especializada (4,5) y, en cuanto fue posible, los componentes cuya información ha sido almacenada, corresponden a los constituyentes comúnmente empleados en la práctica farmacéutica para el diseño de una forma de presentación.

Para la elaboración del programa en bloques, se diseñó y desarrolló el algoritmo general que se describe en la Figura 1.

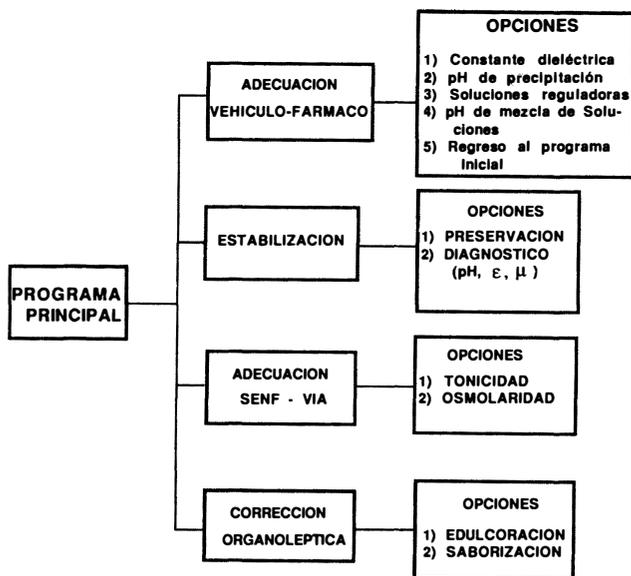


FIGURA No 1 Diagrama del Programa General

Como se observa en ella, los bloques del primer nivel corresponden a las cuatro etapas propuestas para el desarrollo secuencial de una forma líquida homogénea. Debido a que en el diseño de una solución, la etapa de adecuación se encamina a incorporar disuelto, un fármaco o un auxiliar en el vehículo líquido, se desarrollaron las rutinas de cálculo más comúnmente utilizadas para resolver problemas de solubilidad como lo son: La polaridad del sistema disolvente (constituido por dos o tres cosolventes), el pH de precipitación y el pH resultante de mezclar soluciones de diferentes naturaleza en cuanto a especies disueltas. Como por razones de solubilidad, estabilidad, compatibilidad y tolerancia, en ocasiones es fundamental la utilización de una solución reguladora de pH, se incluye en este bloque una rutina para calcular la proporción de las especies ácidas y salinas, suministrando el valor de la capacidad amortiguadora deseada.

En el bloque de estabilización se incluye el cálculo de la concentración mínima efectiva de un agente de

preservación, considerando su posibilidad de inactivación por complejación, sorción, reparto y/o ionización; contiene además, una rutina para el análisis preliminar de la estabilidad de un soluto teniendo en cuenta la polaridad, la fuerza iónica y el pH del vehículo, como para un diagnóstico cuantitativo considerando el pH de mínima catálisis.

El tercer bloque contempla como factores de tolerancia que inciden en la adecuación SENF/vía de administración, la tonicidad y la osmolaridad de la solución resultante. No incluye el pH ya que éste puede ser evaluado por las diferentes rutinas del bloque de adecuación vehículo/fármaco.

El último bloque, desarrollado para la etapa de corrección organoléptica, contiene las rutinas para el cálculo de la edulcoración y el desplazamiento volumétrico.

DISCUSION

Tomando en consideración las cuatro etapas (a,b,c y d) fundamentales para el diseño de una forma farmacéutica líquida homogénea y con el objetivo de mostrar las bondades del programa, se planteará un problema hipotético de preformulación y se encontrará la solución utilizando el programa.

Supongase que se desea conocer el pH para una solución de fenobarbital al 1% p/v, empleando como vehículo el agua (6). El menú principal del programa le brinda cuatro opciones como lo muestra la Figura No 2, de ellas usted seleccionará la primera (adecuación del vehículo al fármaco). Esta selección le presenta a su vez cinco opciones diferentes, Figura No. 3. Dado que el problema que se está tratando de resolver se refiere al pH de precipitación, tendría entonces que elegir la segunda opción. Aparecerá un menú de cálculos -Figura No. 4- de los cuales usted optará por el primer numeral. El programa le pedirá algunos datos relativos al fármaco que va a utilizar, como se indica en la Figura No. 5. Como en el ejemplo que se está manejando, se eligió al fenobarbital como fármaco, la opción a tomar es la 1 ya que este compuesto es un ácido débil. Aparecerá en la pantalla otra solicitud de datos, en este caso, como se puede observar en la Figura No. 6 usted puede elegir entre proporcionar el pKa o el Ka del fármaco. Si el usuario suministra el valor del PKa del fenobarbital que es de 7.4 (1), inmediatamente aparecerá la solicitud -Figura No. 7- de la solubilidad de la forma no iónica, que para el caso que nos ocupa es de 0.005 moles por litro (1) y de 1 gramo/Litro para la cantidad total que se desea disolver. Realizado lo anterior, inmediatamente aparecerá en la pantalla el resultado *El pH de precipitación es de 8.24*, como se indica en la Figura No. 8.

Una vez obtenido el resultado, el usuario dispone de las posibilidades de reutilizar la rutina para el cál-

MENU PRINCIPAL

- (1) Adecuación del vehiculo al Farmaco.
- (2) Estabilización.
- (3) Adecuación SENF - VIA.
- (4) Corrección organoléptica.
- (5) Salida.

Escoja una opción : 1

FIGURA No. 2 MENU PRINCIPAL

MENU ADECUACION VEHICULO-FARMACO

- (1) Constante dieléctrica
- (2) pH de precipitación
- (3) Soluciones reguladoras de pH
- (4) Mezcla de soluciones de diferente pH
- (5) Menú Principal

Escoja una opción : 2

FIGURA No. 3. MENU ADECUACION VEHICULO AL FARMACO

MENU DE pH DE PRECIPITACION

Determinaciones de:

- (1) pH
- (2) pKa
- (3) Solubilidad
- (4) Menú Adecuación vehiculo-fármaco

Escoja una opción : 1

FIGURA No. 4 MENU pH DE PRECIPITACION

MENU DE ESPECIES

- (1) Acido
- (2) Base

Escoja una opción : 1

FIGURA No. 5. MENU DE ESPECIES

SOLICITUD DE DATOS

- (1) pKa
- (2) Ka

Escoja una opción : 1

FIGURA No. 6. POSIBLES EXPRESIONES PARA LA DISOCIACION

DATOS DE SOLUBILIDAD

- (1) SOLUBILIDAD EN Moles / Litro
- (2) SOLUBILIDAD EN mg / mL

ESCOJA UNA OPCION : 1

FIGURA 7 . POSIBLES EXPRESIONES DE LA CONCENTRACION

EL pH DE PRECIPITACION ES:

8.24

DESEA CONTINUAR?

S / N

FIGURA No. 8 . PRESENTACION DE RESULTADOS

culo de valores de pHp o regresar al "menú" principal y emprender otros cálculos necesarios para proponer una composición completa de un vehículo para un problema de diseño particular.

Como se ha podido apreciar el programa no constituye, en sí mismo, una solución al problema del dise-

ño de una forma líquida homogénea, pero si puede ser utilizado con una herramienta útil cuando la búsqueda de la mejor composición, se desarrolla secuencial y coherentemente a través del aprovechamiento de la información existente.

BIBLIOGRAFIA

1. REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES; 17 th Ed. Mack Publishing Co., p. 1068, Eaton, Pennsylvania, (1985).
2. JIMENEZ F., "Propiedades Fisicoquímicas relacionadas con el Diseño de Medicamentos". Gufa, Curso de Extensión: Diseño de Medicamentos". Universidad Nacional de Colombia (1987).
3. POOLE, L., M. McNIFF y S. COOK., "Apple II: Guía del usuario", McGraw Hill Co., México (1983).
4. DAVILA, J., A. ROMERO, "Propiedades fisicoquímicas de vehículos disolventes de uso farmacéutico, Parte III" Tesis. Universidad Nacional de Colombia, (1987).
5. LACHMAN L., LIEBERMAN H., "The theory and practice of Industrial Pharmacy", 2nd. Edition, Lea & Febiger, London (1976).
6. VOIG, R., "Tratado de tecnología farmacéutica", Editorial Acribia, Barcelona, (1979).