



UNIVERSIDAD  
COMPLUTENSE  
MADRID

**FACULTAD DE FARMACIA**

---

**MANUAL DOCENTE**

**PRÁCTICAS DE**  
**TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA I**

**Departamento de**  
**Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria**

Alumna/o

---

Grupo de prácticas

---

Fecha de realización

---



# AUTORES

---

**Covadonga Álvarez Álvarez**

**Vanessa Andrés Guerrero**

**Juan Aparicio Blanco**

**Paloma Ballesteros Papantonakis**

**Emilia Barcia Hernández**

**Irene Bravo Osuna**

**Damián Córdoba Díaz**

**Manuel Córdoba Díaz**

**Ana María Fernández Carballido**

**Ana Isabel Fraguas Sánchez**

**Elvira Franco Gil**

**María García-Cremades Mira**

**María Esther Gil Alegre**

**Rocío Herrero Vanrell**

**Cristina Martín Sabroso**

**Irene Teresa Molina Martínez**

**Sofía Negro Álvarez**

**Fernando Notario Pérez**

**Roberto Ruiz Caro**

**Dolores Remedios Serrano López**

**Juan José Torrado Durán**

**Santiago Torrado Durán**

**Susana Torrado Durán**

**Carlos Torrado Salmerón**

**Paloma de la Torre Iglesias**

**Ana Isabel Torres Suárez**

**María Dolores Veiga Ochoa**

**Marta Vicario de la Torre**



# CONTENIDO

---

	<i>página</i>
1. Jarabes.....	1
2. Granulados .....	7
3. Granulados efervescentes .....	21
4. Elaboración y control de comprimidos .....	27
5. Cápsulas duras.....	43
6. Microencapsulación por gelificación iónica.....	53
7. Recursos de hidrosolubilización de fármacos.....	59
8. Preparación de suspensiones.....	69

---

# **JARABES**

---



## 1. JARABES

Los jarabes son preparaciones acuosas para la administración oral, caracterizadas por un sabor dulce y una consistencia viscosa. Pueden contener sacarosa a una concentración elevada (no menor del 45 % m/m). También se pueden utilizar otros polioles o agentes edulcorantes para conseguir el sabor dulce. En los envases multidosis su administración se realiza mediante un dispositivo apropiado (jeringa, cuchara o vaso dosificador de 5 mL o sus múltiplos) que permita medir el volumen prescrito.

En la etiqueta se ha de indicar el nombre y concentración del agente edulcorante.

## 2. JARABE DE TIOCOL (cada dos alumnos)

### 2.1. Fórmula para 100 mL

- Tiocol .....	1 g
- Nipagín .....	0,1 g
- Agua destilada .....	15 g
- Jarabe simple c.s.p. ....	100 mL
- Esencia de naranja .....	c.s.
- Colorante adecuado al aroma ..	c.s.

### 2.2. Elementos de formulación

**Tiocol (Sulfoguayacolato potásico).**- Es un expectorante de acción refleja, es decir, estimula las terminaciones sensitivas del vago en la mucosa gástrica lo que provoca, por vía refleja vagal, el aumento de las secreciones traqueobronquiales. Se usa en afecciones catarrales del aparato respiratorio. Su solubilidad en agua fría es de 1:8.

---

**Nipagín (p-aminobenzoato de metilo).**- Es un conservante. Por su actividad antimicrobiana, sobre todo antifúngica, evita las alteraciones que pueden derivarse de la proliferación de microorganismos. Se usa en una concentración entre 0,1 y 0,2%. Su solubilidad en agua fría es de 0,17% y se incrementa a 0,86% a 80°C.

**Jarabe simple.**- Solución de 64 g de azúcar en 36 g de agua. Su densidad debe ser de 1,315 a 1,333 g/mL a 20°C.

Constituye el vehículo de gran parte de los jarabes medicamentosos. Por su elevada concentración de azúcar, actúa como edulcorante y conservante antimicrobiano (se trata de una disolución fuertemente hipertónica). Hay que considerar también que determinadas sustancias se disuelven mejor en el jarabe simple que en agua debido a que presenta una constante dieléctrica de 60, valor que puede estar más próximo a la exigencia dieléctrica del soluto que el del agua, que es de 78.

**Esencia de naranja.**- Corrector del aroma.

### **2.3. Técnica de elaboración**

1) Preparación de 150 g de jarabe simple: Se dispone la cantidad de agua necesaria para obtener 150 g de jarabe simple en un vaso de precipitados de 250 mL y se introduce en un baño maría (b.m.) a punto de ebullición. Una vez caliente se añade la cantidad adecuada de azúcar, agitando hasta total disolución. Se filtra con un filtro de jarabes. Determinar la densidad (ver apartado 2.4).

2) En otro vaso de precipitados se disponen los 15 g de agua de la fórmula y se calienta, ligeramente, al b.m. Se incorpora el principio activo y el nipagín, agitando para obtener una dispersión homogénea.

3) A la dispersión caliente del apartado anterior (2) se le añade una pequeña cantidad de jarabe simple (también caliente) y se agita hasta total disolución,

4) Se pasa la disolución anterior a un matraz aforado de 100 mL y se enrasa con jarabe simple.

5) Cuando esté a temperatura ambiente se incorpora la esencia y el colorante.

Este jarabe se envasará en frascos de vidrio de 100 mL de capacidad, incluyéndose en la caja, junto con el frasco y el prospecto, un vaso dosificador.

## **2.4. Ensayos de jarabes**

**1.- Caracteres organolépticos:** Los jarabes deben presentarse límpidos (si se trata de disoluciones como es el que se ha preparado), viscosos y con sabor y olor agradables.

**2.- Propiedades físicas:** Las tres características más importantes de los jarabes son: la viscosidad, la densidad y el poder rotatorio.

- La viscosidad a 20°C debe ser próxima a 190 cP.
- La densidad de los jarabes debe aproximarse a 1,32 g/mL a 15-20°C y a 1,26 g/mL, cuando se determina a ebullición (105°C).
- El poder rotatorio, a 20°C, debe estar comprendido entre +56° y +60°.

### Determinación de la densidad:

- Pesar con precisión un matraz aforado de 50 mL totalmente seco: P(g)
- Añadir jarabe (a temperatura ambiente) y enrasar: V= 50 mL.
- Volver a pesar con precisión el matraz con el jarabe: P'(g)

La densidad se calcula a partir del cociente:

$$D(g / mL) = \frac{M}{V} = \frac{P' - P}{50}$$

**3.- Ensayos químicos:** Se debe determinar el contenido en principio activo y el contenido en impurezas. También se ha de determinar el contenido en agente conservante y en agente antioxidante (si se hubieran incorporado). En el caso de los jarabes elaborados con sacarosa se ha de determinar el contenido en sacarosa y en azúcar invertido.

**4.- Ensayo de contenido microbiano:** Según la RFE los jarabes han de cumplir las especificaciones del ensayo de contenido microbiano para formas farmacéuticas no estériles.

**5.- Ensayo de uniformidad de masa de las preparaciones presentadas en multidosis:** Según la RFE (2.9.27) este ensayo está destinado a las formas farmacéuticas de administración oral que se suministra en envases multidosis a los que el fabricante ha provisto de un dispositivo dosificador.

Se pesan individualmente 20 dosis escogidas al azar de uno o más envases y se determina la masa individual y la masa media. La masa individual de 2 de las unidades puede desviarse de la masa media como máximo el 10%, pero ninguna de ellas puede desviarse más del 20%.

#### **Cálculos y observaciones**

---

# **GRANULADOS**

---



## **1. GRANULACIÓN**

La granulación es un proceso tecnológico en el cual las partículas de polvo son aglomeradas, formando partículas de mayor tamaño, denominadas gránulos. El producto resultante de esta operación es un granulado que puede constituir una forma farmacéutica en sí mismo, o servir como producto intermedio para la obtención de otras formas farmacéuticas sólidas. Según la Real Farmacopea Española (RFE) los granulados (formas farmacéuticas) se definen como *preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación.*

La granulación se puede llevar a cabo por vía seca y por vía húmeda.

En esta práctica se va a preparar un granulado inerte por vía húmeda (ya que se utiliza un líquido para realizar la humectación) como sistema farmacéutico intermedio que se empleará, posteriormente, para la obtención de comprimidos.

## **2. GRANULADO INERTE**

### **Formulación**

I) Lactosa.....	144 g
Almidón .....	52 g
II) Gelatina .....	7 g
Agua.....	100 mL

## **3. COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN**

**Lactosa.-** Diluyente. Tiene como misión aumentar el volumen del polvo que se va a comprimir, para que se pueda manejar mejor. Su ligero poder reductor lo hace incompatible con algunos principios activos.

**Almidón.**- Disgregante. Favorece la ruptura del comprimido en sus elementos estructurales. Como disgregante actúa por imbibición; el almidón fija moléculas de agua, aumenta el volumen y se produce un efecto de tensión dentro del comprimido lo que hace que éste se desmorone, se rompa. También se emplea como diluyente.

**Gelatina.**- Aglutinante. Se utiliza en solución al 7%. La misión del aglutinante es conglomerar, de forma homogénea, excipientes y principio activo constituyendo un granulado estable.

#### **4. TÉCNICA DE ELABORACIÓN**

- 1) Calentar 100 mL de agua, en un vaso de precipitados, hasta aproximadamente 60°C. Añadir 7 g de gelatina hasta disolución total y dejar enfriar (solución II).
- 2) Pesar los componentes I (lactosa y almidón) y mezclar íntimamente en mortero.
- 3) A la mezcla anterior añadir cantidad suficiente de la solución II y anotar el volumen empleado.
- 4) Obligar a pasar la masa húmeda a través de una malla de 1,6 mm de abertura.
- 5) Mantener el granulado en un armario desecador a unos 50°C, hasta desecación total.
- 6) Obligar a pasar el granulado seco por el tamiz de 1,6 mm.

#### **5. ENSAYOS DE GRANULADOS**

##### **5.1. Separación de fracciones por tamización**

Con esta operación se persigue la determinación del porcentaje obtenido para las distintas fracciones granulométricas.

Determinación experimental

El granulado se coloca en un tamiz de 1 mm de abertura de malla y se tamiza. Como consecuencia de la tamización, se obtienen dos fracciones granulométricas: fracción 1 y fracción 2. Ambas fracciones granulométricas se han de pesar para determinar el porcentaje obtenido.

- 1- fracción granulométrica de tamaño comprendido entre 1,6 mm y 1 mm.
- 2- fracción granulométrica de tamaño <1 mm.

Diámetro (mm)	Fracción granulométrica	Peso	Porcentaje
1-1,6	1	P1	
<1	2	P2	

El cálculo del porcentaje correspondiente a la fracción 1 (P1) se realiza de la siguiente manera:

$$\left. \begin{array}{l} P1 + P2 \dots\dots\dots P1 \\ 100 \dots\dots\dots x \end{array} \right\} x = \% \text{ de } P1$$

Una vez conocido el porcentaje de P1 se puede determinar el de P2 por diferencia.

**5.2. Cálculo de la superficie específica de la fracción 1**

Se llama **superficie específica** a la superficie que posee un gramo de granulado. Si se consideran los gránulos esféricos:

$$\begin{array}{l} 1 \text{ gránulo} \dots\dots\dots 4/3 \pi (D/2)^3 \cdot \text{densidad} \\ N \text{ gránulos} \dots\dots\dots P1 \end{array}$$

El valor de D corresponde al llamado diámetro medio que, en nuestro caso, será de 1,30 mm.

$$\begin{array}{rcl}
 1 \text{ gránulo} & \dots\dots\dots & 4 \pi (D/2)^2 \\
 N \text{ gránulos} & \dots\dots\dots & S
 \end{array}$$

S = Superficie de N gránulos que tienen un peso P1 por lo cual:

$$\begin{array}{rcl}
 P1 & \dots\dots\dots & S \\
 1 \text{ g} & \dots\dots\dots & Se
 \end{array}$$

**NOTA:** Densidad ( $\rho$ ) = 1,2 g/mL

La superficie específica también se puede calcular a partir de la fórmula:

$$Se = 6 / (D \cdot \rho)$$

### 5.3. Friabilidad (fracción 1)

La friabilidad (F) de un granulado refleja la pérdida de peso por erosión expresada en porcentaje. Según la RFE (2.9.41 Friabilidad de granulados y esferoides), la friabilidad de un granulado se puede determinar por dos métodos, A y B. El método B hace referencia a la agitación de una muestra de granulado durante un tiempo determinado en un envase cerrado seguido de un nuevo control de su granulometría por tamización.

#### Determinación experimental

En un frasco de 100 mL con tapón, se añaden aproximadamente 20 g (Peso inicial) de la fracción 1 del granulado. Se agita el frasco durante 1 minuto.

Pasado ese tiempo, se coloca el granulado en el tamiz de 1 mm de abertura de malla y se aplica un movimiento de vaivén. Una vez terminado el proceso de tamización se pesa el rechazo (Peso final).

Se calcula la pérdida de peso y se expresa en porcentaje.

$$\begin{aligned} \text{Peso inicial} & \dots\dots\dots 100\% \\ (\text{Peso inicial} - \text{Peso final}) & \dots\dots\dots F \end{aligned}$$

Ensayar 3 muestras y calcular el valor medio.

**5.4. Cálculo del rendimiento del proceso en función del peso teórico del granulado.**

El granulado para comprimir está formado por la fracción 1 a la que se añade un 10% de su peso, de la fracción de finos (fracción 2) con el objeto de favorecer el empaquetamiento de los gránulos.

	PESO (g)	Porcentaje (%)
GRANULADO PARA COMPRIMIR (Fracción 1 + 10% Finos)		
FINOS SOBRANTES		
PÉRDIDAS		
TOTAL	Peso teórico del granulado	100

Rendimiento del proceso:

### **5.5. Determinación de la Densidad aparente y densidad después del asentamiento del granulado**

Según la RFE (2.9.34), la densidad aparente (o densidad a granel) de un polvo es la relación entre la masa de una muestra del polvo no asentado y el volumen que ocupa, incluyendo la contribución del volumen vacío interparticular. La densidad aparente se expresa en g/mL porque las medidas se realizan utilizando probetas, si bien la unidad internacional es el  $\text{kg/m}^3$  ( $1 \text{ g/mL} = 1000 \text{ kg/m}^3$ ).

La densidad después de asentamiento es una densidad aparente aumentada que se obtiene tras provocar, por medios mecánicos, el asentamiento de la muestra de polvo contenida en un recipiente (una probeta o un vaso de medida).

#### **Determinación experimental:**

En una probeta graduada, seca, de 100 mL (con lecturas de 2 mL), introducir suavemente, sin compactar, aproximadamente 35 g (m) del granulado para comprimir (fracción 1 + 10% de finos o fracción 2). Si es necesario, nivelar cuidadosamente el granulado, sin compactarlo, y leer el volumen aparente no asentado ( $V_0$ ) redondeando a la graduación más próxima.

Efectuar 10 y 100 golpes suaves sobre la mesa (utilizar un paño doblado en cuatro para amortiguar los golpes) desde una altura de 3 mm. Efectuar la lectura de los correspondientes volúmenes obtenidos ( $V_{10}$  y  $V_{100}$ ).

Ensayar 3 muestras.

Calcular:

- a) La densidad aparente del granulado en gramos por mililitro utilizando la fórmula  $m/V_0$ . Calcular la media de tres determinaciones.
- b) La densidad del granulado asentado, en gramos por mililitro utilizando la fórmula  $m/V_{100}$ . Calcular la media de tres determinaciones.
- c) La capacidad de sedimentación del granulado a partir de la fórmula ( $V_{10} - V_{100}$ ) expresando el volumen en mL para 100 g de granulado. Calcular la media de tres determinaciones.

	Densidad aparente del granulado para comprimir $m/V_0$ (g/mL)	Densidad del granulado asentado $m/V_{100}$ (g/mL)	Capacidad de sedimentación del granulado $V_{10} - V_{100}$ (mL para 100g)
Medida 1			
Medida 2			
Medida 3			
<b>VALOR MEDIO</b>			

### 5.6. Compresibilidad

La RFE (2.9.34) recoge que las interacciones inter-particulares que afectan a las propiedades relacionadas con el volumen aparente de un polvo son también las interacciones que afectan a la fluidez del polvo, por ello, una comparación entre la densidad aparente y la densidad después del asentamiento puede dar una medida de la importancia relativa de estas interacciones en un polvo dado. Esta comparación, por ejemplo, mediante el índice de compresibilidad o la relación de Hausner, se utiliza a menudo como un índice de la capacidad del polvo para fluir. En un polvo fluido, tales interacciones son menos significativas, y los valores de las densidades antes y después del asentamiento estarán más próximos.

La compresibilidad de los sólidos divididos es la facilidad que posee un material para reducir su volumen tras ser sometido a la acción de una fuerza externa. En el momento en el que el sólido no experimenta variación en la reducción del volumen se puede considerar que sus partículas han alcanzado el grado de empaquetamiento máximo.

El índice de compresibilidad se calcula a partir de la siguiente expresión (RFE, 2.9.34):

$$\text{Índice de Compresibilidad} = \frac{100 (V_0 - V_f)}{V_0}$$

En esta práctica se considera  $V_f$  como el valor de  $V_{100}$ .

De acuerdo con la clasificación propuesta por Carr, se pueden relacionar los valores de compresibilidad con las propiedades de flujo de un granulado.

COMPRESIBILIDAD (%)	PROPIEDADES DE FLUJO
≤ 10	Excelentes
11-15	Buenas
16-20	Aceptables
21-25	Pasables
26-31	Deficientes
32-37	Muy deficientes
≥38	Muy, muy deficientes

La relación de Hausner se calcula a partir de la siguiente expresión (RFE, 2.9.34):

$$\text{Relación de Hausner} = \frac{V_0}{V_f}$$

En esta práctica se considera  $V_f$  como el valor de  $V_{100}$ .

Valores de la relación de Hausner próximos a 1,2 expresan una fricción interparticular baja. Por el contrario, valores superiores a 1,6 reflejan una fricción interparticular elevada.

Comentar las características del granulado obtenido en función de sus valores de índice de compresibilidad y de relación de Hausner.

---

## **5.7. Propiedades de flujo del granulado**

La obtención de un granulado con unas propiedades de flujo adecuadas resulta de gran interés en la preparación de formas farmacéuticas sólidas como es el caso de los comprimidos. Se debe tener en cuenta que el llenado de la matriz se realiza volumétricamente, pero esta dosificación es correcta, únicamente, cuando el granulado presenta unas propiedades de flujo adecuadas.

Para determinar las propiedades de flujo de un sólido dividido se recurre a los ensayos de **fluidez** y **ángulo de reposo**.

La muestra utilizada para estos ensayos se toma del granulado preparado para comprimir (fracción 1 + 10 % de finos o fracción 2).

Estos ensayos se realizan por triplicado con y sin adición de los lubricantes empleados en el proceso de compresión (1% de talco y 1,5% de estearato magnésico; práctica de elaboración y control de comprimidos).

Comparar los resultados obtenidos en ambos casos.

### **5.7.1. Fluidez**

Según la RFE (2.9.16.), el ensayo de fluidez tiene por objetivo determinar la capacidad de los sólidos divididos (por ejemplo, polvos y granulados) para fluir verticalmente en condiciones definidas.

#### **Determinación experimental:**

En un embudo seco, cuyo orificio inferior ha sido bloqueado por un medio adecuado, introducir sin compactar una muestra de granulado. Se recomienda que la cantidad de muestra sea equivalente al volumen del embudo.

Desbloquear el orificio inferior del embudo y medir el tiempo necesario para que toda la muestra fluya fuera del embudo. Durante el ensayo, el embudo se mantiene en posición vertical mediante un dispositivo adecuado.

La fluidez se expresa en segundos con relación a 100 g de muestra.

Llevar a cabo tres determinaciones y representar la fluidez del granulado con:

- a) La media de las determinaciones, si ninguno de los valores individuales se desvía del valor medio en más del 10 por ciento.
- b) Un intervalo, si los valores individuales se desvían del valor medio en más del 10 por ciento.

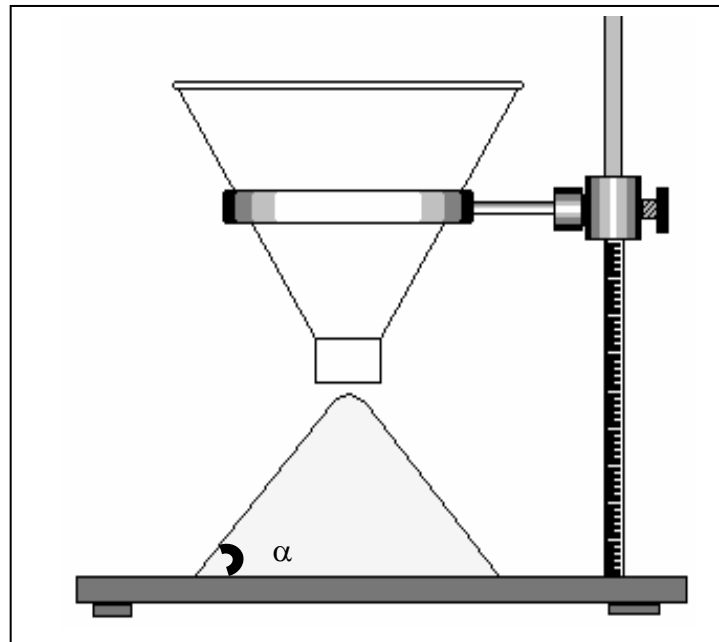
	<b>Fluidez del granulado sin lubricantes</b>	<b>Fluidez del granulado con lubricantes</b>
Medida 1		
Medida 2		
Medida 3		
<b>VALOR MEDIO</b>		
<b>INTERVALO</b>		

### 5.7.2. Ángulo de reposo.

Se define como el ángulo que forma con la horizontal, la generatriz del cono obtenido al dejar caer libremente el granulado a través de un orificio sobre una superficie plana.

#### Determinación experimental

En el embudo empleado en el ensayo anterior, esta vez colocado en contacto con la mesa, se pone una muestra de granulado sin compactar. Se hace subir el embudo para que caiga el granulado sobre un papel milimetrado. Se forma un cono cuya altura va aumentando hasta que cesa de caer granulado. Se determina el diámetro de la base del cono (d) y la altura de este (h). De esta forma se puede establecer, tal y como se deduce de la figura adjunta, el ángulo de reposo.



$$\text{tg } \alpha = \frac{h}{d/2}$$

Siendo  $\alpha$  el llamado **ángulo de reposo**

<b>Granulado sin lubricante</b>	<b>Altura (h)</b>	<b>Diámetro (d)</b>	<b>tg <math>\alpha</math></b>
Medida 1			
Medida 2			
Medida 3			
<b>VALOR MEDIO</b>			

**Ángulo de reposo del granulado sin lubricante =**

<b>Granulado con lubricante</b>	<b>Altura (h)</b>	<b>Diámetro (d)</b>	<b>tg <math>\alpha</math></b>
Medida 1			
Medida 2			
Medida 3			
<b>VALOR MEDIO</b>			

**Ángulo de reposo del granulado con lubricante =**

**Cálculos y observaciones**

---

**GRANULADOS**  
**EFERVESCENTES**

---



## **1. INTRODUCCIÓN**

Según la RFE los granulados son preparaciones constituidas por agregados sólidos y secos de partículas de polvo, suficientemente resistentes para permitir su manipulación. Los granulados están destinados a la administración por vía oral. Algunos granulados se ingieren como tales, otros se mastican y otros se disuelven o dispersan en agua o en otros líquidos apropiados antes de ser administrados.

Los granulados contienen uno o más principios activos, a los que se les ha añadido o no excipientes y, si es necesario, colorantes y/o aromatizantes autorizados.

Se presentan en forma de preparaciones unidosis o multidosis. Cada dosis de una preparación multidosis se administra mediante un dispositivo de medida capaz de dosificar la cantidad prescrita. En los granulados unidosis, cada dosis se presenta en un envase individual, por ejemplo, un sobre o un vial.

Los granulados pueden ser:

- granulados efervescentes
- granulados recubiertos
- granulados gastrorresistentes
- granulados de liberación modificada

Los granulados efervescentes son granulados no recubiertos que contienen generalmente sustancias ácidas y carbonatos o hidrogenocarbonatos, los cuales reaccionan rápidamente en presencia de agua con liberación de dióxido de carbono y están destinados a disolverse o dispersarse en agua antes de su administración.

Entre las finalidades de la preparación de granulados efervescentes están, el acelerar la disgregación del granulado y el enmascarar sabores (por el ligero efecto anestésico del anhídrido carbónico).

Se pueden obtener mediante granulación:

- 1) Por vía seca.
- 2) Por vía húmeda: Con líquidos acuosos y obteniendo dos granulados por separado (uno ácido y otro básico), que tras desecación se mezclan.
- 3) Por vía húmeda: Con alcohol o acetona.

## **2. GRANULADO EFERVESCENTE DE PARACETAMOL**

### **Formulación**

- Paracetamol. ....	10 g
- Ácido cítrico pulverizado .....	49 g
- Bicarbonato sódico.....	56 g
- Ácido tartárico .....	26 g
- Sacarosa.....	9 g
- Alcohol .....	c.s.

## **3. COMPONENTES DE LA FORMULACIÓN**

**Paracetamol.** Es el principio activo. Tiene actividad analgésica y antipirética.

**Ácido cítrico.** Es uno de los componentes más utilizados en los preparados efervescentes. Es muy soluble en agua y muy agradable al paladar por su sabor acidulado. Se puede presentar como dos formas: anhidra y monohidrato. La forma anhidra es muy higroscópica y por consiguiente difícil de trabajar con ella. La forma monohidrato reacciona fácilmente con el carbonato.

**Bicarbonato sódico.** Es el carbonato más utilizado en mezclas efervescentes. Reacciona con los ácidos cítrico y tartárico originando la sal sódica correspondiente (mezcla efervescente). En esta reacción se origina CO<sub>2</sub>.

**Ácido tartárico.** Es uno de los ácidos más empleados en los preparados efervescentes. Este ácido es menos higroscópico que el ácido cítrico y absorbe cantidades insignificantes de agua. Su solubilidad en agua es inferior a la del ácido cítrico y su sabor más ácido y desagradable, por eso resulta conveniente la utilización de mezclas de ácidos cítrico y tartárico. Se si desea un sabor agradable se incorporará un exceso de ácido cítrico.

**Sacarosa.** Posee una elevada solubilidad en agua y propiedades edulcorantes.

**Etanol.** Es el agente humectante.

### **3. TÉCNICA DE ELABORACIÓN**

- 1) Pulverizar y mezclar íntimamente en mortero el ácido cítrico, el ácido tartárico y el azúcar. A continuación, incorporar el bicarbonato sódico y el paracetamol de modo que la mezcla sea lo más homogénea posible.
- 2) Agregar alcohol hasta formar una pasta consistente pero blanda.
- 3) Granular a través de un tamiz de 1,6 mm de luz de malla.
- 4) Desecar a una temperatura inferior a 30 °C (a temperaturas más elevadas se desprende CO<sub>2</sub>).
- 5) Si fuera necesario, hacer pasar el granulado seco a través de un tamiz 1,6 mm de luz de malla.

El granulado se dosificará en sobres unidosis que contendrán 7,5 gramos de granulado por sobre, que equivalen a 500 mg de paracetamol por unidosis.

### **4. ENSAYOS**

#### **4.1. Ensayo de disgregación para granulados efervescentes (R.F.E)**

Colocar una dosis de granulado efervescente en un vaso de precipitado que contenga 200 mL de agua a 15-25°C; se desprenden numerosas burbujas de gas. Cuando cese la emisión de burbujas alrededor de los gránulos individuales, éstos

se han disgregado, disolviéndose o dispersándose en agua. El ensayo se realiza por sextuplicado.

Todas las muestras se deben disgregar en menos de 5 minutos.

#### **4.2. Cantidad de dióxido de carbono desprendido por mezclas efervescentes**

1. En un vaso de precipitados se añaden 100 mL de agua. A continuación se pesa el vaso y se añade rápidamente 10 g del granulado. El peso inicial será la suma del peso del vaso con agua más el del granulado.
2. Agitar y pesar el vaso a los 2 minutos. A partir de ese tiempo se repite el proceso cada minuto hasta que el peso sea constante (peso final).
3. A partir de los datos obtenidos (peso inicial - peso final), se calcula la cantidad de dióxido de carbono desprendido.
4. Expresar el resultado como cantidad de dióxido de carbono desprendido por unidad de masa de granulado.

#### **Cálculos y observaciones**

---

**ELABORACIÓN Y CONTROL  
DE COMPRIMIDOS**

---



## **1. DESCRIPCIÓN DE LA FORMA FARMACÉUTICA COMPRIMIDOS**

Según la definición de la Real Farmacopea Española (RFE), los comprimidos son *“preparaciones sólidas, cada una de las cuales contiene una dosis unitaria de uno o más principios activos. Se obtienen aglomerando por compresión un volumen constante de partículas o por otra técnica de fabricación adecuada, tal como extrusión, moldeo o criodesecación. La monografía general de comprimidos de la RFE (0478) solo aplica a los comprimidos destinados a la administración de medicamentos por vía oral”*.

Las formulaciones para comprimir pueden ser mezclas pulverulentas (compresión directa) o granulados (compresión previa granulación) y pueden contener diferentes tipos de excipientes como diluyentes, aglutinantes, disgregantes, correctores de propiedades reológicas (lubrificantes, deslizantes y antiadherentes), correctores de propiedades organolépticas (colorantes, aromatizantes, edulcorantes...), etc.

Los comprimidos pueden presentar distintas formas y tamaños en función de los punzones usados durante la compresión. Generalmente son cilíndricos, pudiendo ser de superficie plana, bicóncava, etc. y los bordes pueden ser biselados.

Según RFE, pueden distinguirse varios tipos de comprimidos para uso oral: no recubiertos, recubiertos, efervescentes, solubles, dispersables, bucodispersables, gastrorresistentes, de liberación modificada, para utilizar en la cavidad bucal y liofilizados orales.

## **2. PREPARACIÓN DEL GRANULADO PARA COMPRIMIR**

Una vez obtenido el granulado (práctica de granulados) al que se le ha añadido la cantidad adecuada de agentes lubricantes (1% de talco y 1,5% de estearato magnésico) se lleva a la máquina de comprimir.

### **3. DESCRIPCIÓN DE LAS MÁQUINAS DE COMPRIMIR**

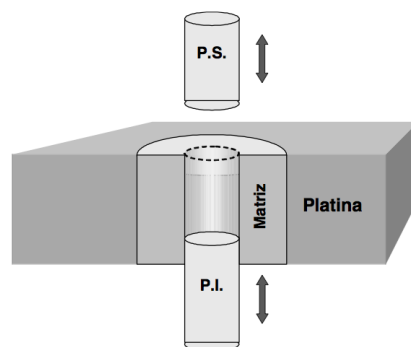
Las máquinas de comprimir poseen distintas piezas para llevar a cabo el proceso de compresión:

**Platina:** Pieza metálica sobre la que va montada la matriz y la tolva.

**Tolva:** Pieza con forma de embudo que contiene la formulación a comprimir (polvo, granulado, etc)

**Matriz:** Troquel metálico que contiene la cámara de compresión. Determina las dimensiones y forma del comprimido.

**Punzones:** Piezas encargadas de la compresión. Existen punzones superiores (P.S.) con un movimiento de subida y bajada para comprimir el polvo o granulado y punzones inferiores (P.I.) que delimitan la cámara de compresión e intervienen tanto en el proceso de compresión como en la eyección del comprimido final. Además, la posición del P.I. determina el peso del comprimido.



**Fig. 1:** Esquema de los diferentes componentes de una máquina de comprimir

Básicamente existen dos tipos principales de máquinas de comprimir: excéntricas y rotatorias. Las características generales de cada una se resumen en la tabla siguiente:

Tipo de máquina:	Excéntrica	Rotatoria
Platina	Posición fija	Pieza móvil (rotatoria)
Punzones	Posición fija	Estaciones móviles
Tolva	Pieza móvil	Posición fija
Compresión	Ejercida por P.S.	Ejercida por P.S. y P. I. con posibilidad de pre-compresión

### 3.1. Máquinas de comprimir excéntricas

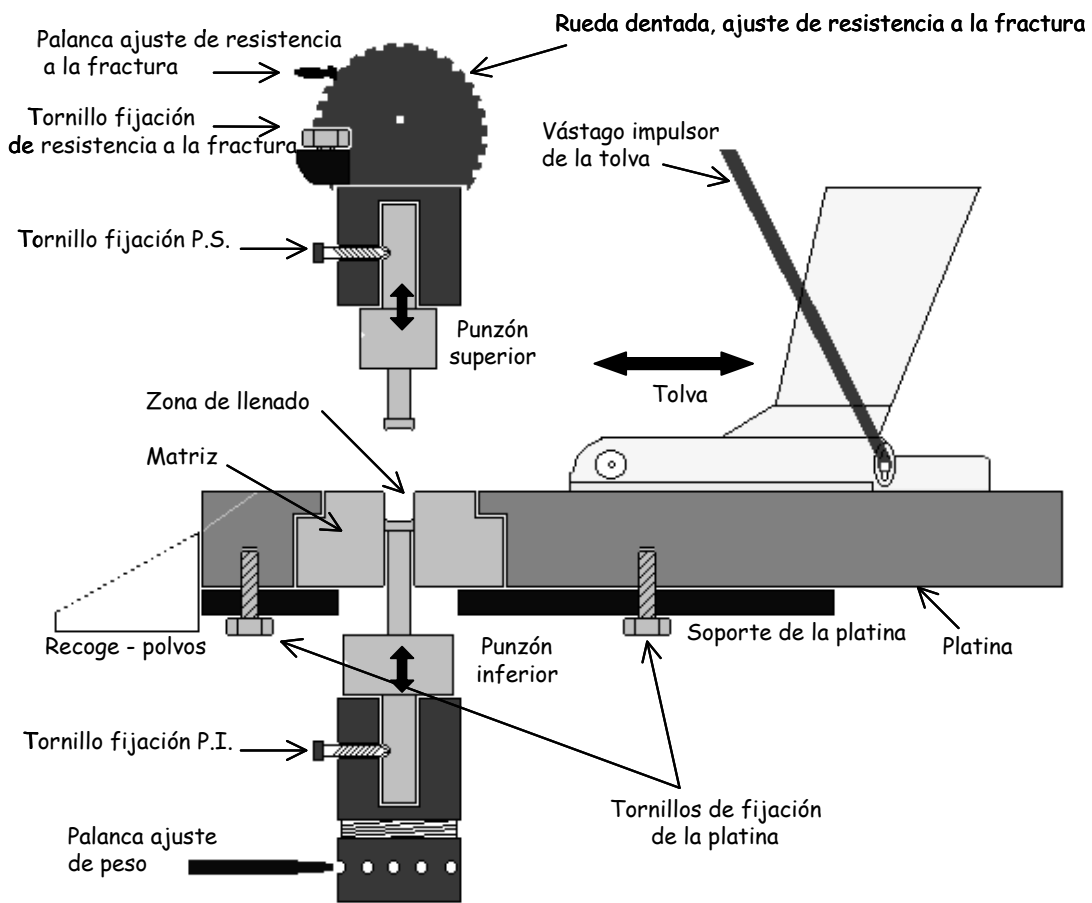


Fig. 2: Esquema de los diferentes componentes de una máquina de comprimir excéntrica.

Anotaciones:

### 3.2. Máquinas de comprimir rotatorias

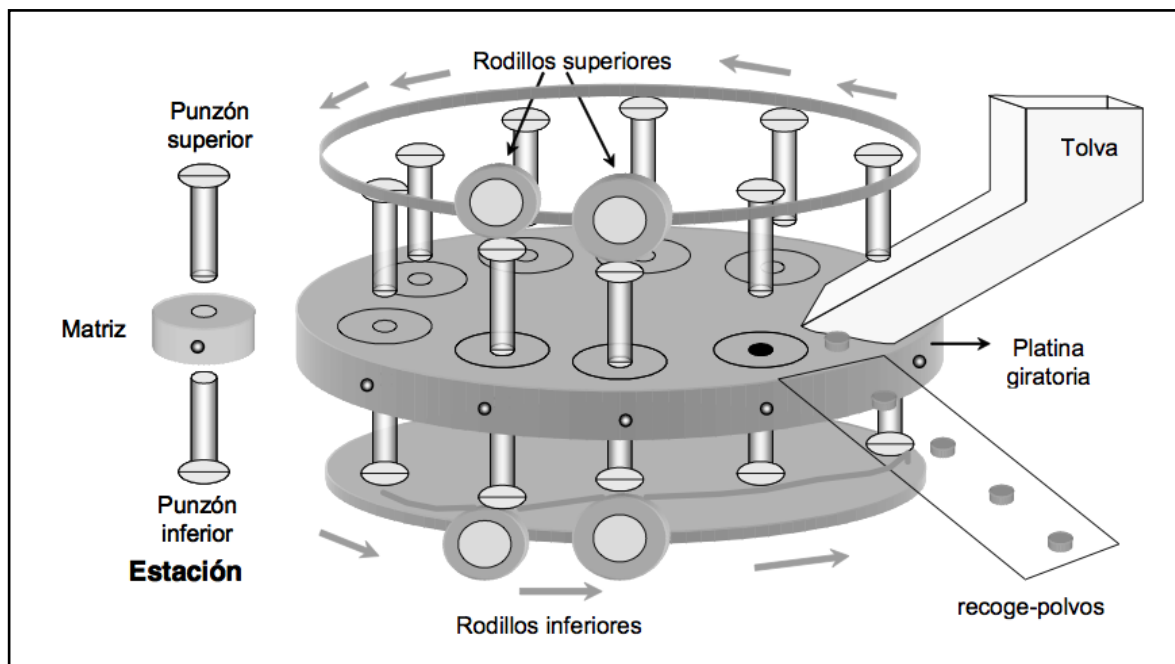


Fig. 3: Esquema de los diferentes componentes de una máquina de comprimir rotatoria.

Anotaciones:

## **4. ENSAYOS DE COMPRIMIDOS**

El Control de Calidad forma parte de las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos. El comprimido, como toda forma farmacéutica, debe reunir una serie de requisitos para poseer un índice de calidad óptimo, como son: Precisión en la dosificación del fármaco, máxima estabilidad y una adecuada biodisponibilidad de la sustancia medicamentosa contenida en el mismo, con el objetivo es elaborar un medicamento eficaz, seguro y de calidad.

La calidad no se puede asegurar solo mediante el análisis sobre una muestra al final del proceso, sino que debe construirse desde el principio y durante todo el proceso de fabricación. Para ello, es necesaria la realización de una serie de ensayos y controles de cada lote, antes de ser liberados al mercado, tanto durante el proceso de fabricación (ensayos “a pie de máquina” llevados a cabo por el Departamento de Producción) como sobre lote terminado (Departamento de Control de Calidad). Los principales controles que se realizan son los siguientes:

### → CONTROLES EN PROCESO

- Aspecto y dimensiones.
- Cartas de control de peso.
- Cartas de control de resistencia a la fractura.

### → CONTROLES SOBRE LOTE TERMINADO

- Aspecto y dimensiones.
- Uniformidad de las preparaciones unidosis (ensayo RFE – 2.9.40) o, cuando esté justificado y autorizado, los ensayos de uniformidad de masa (ensayo RFE - 2.9.5) o uniformidad de contenido (ensayo RFE - 2.9.6).
- Uniformidad de masa (ensayo RFE – 2.9.5.)
- Uniformidad de contenido (ensayo RFE – 2.9.6.)
- Friabilidad (ensayo RFE – 2.9.7.)
- Resistencia a la rotura (ensayo RFE – 2.9.8.)
- Disgregación (ensayo RFE – 2.9.1.)
- Disolución (ensayo RFE – 2.9.3.)

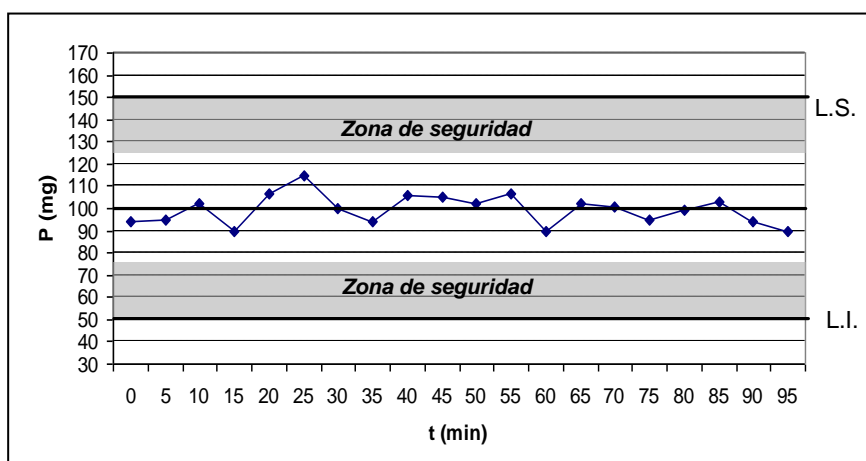
#### **4.1. Aspecto y dimensiones**

El control del aspecto general del comprimido implica la medida de una serie de

atributos como son el tamaño (altura, diámetro, bisel...), forma, presencia o ausencia de olor y de color, correcta distribución de este si lo hubiera, textura superficial, marcas de identificación legibles, etc. La altura de los comprimidos se determina con un calibre o pie de rey. Para ello, debe eliminarse previamente el polvo adherido, y después, repetir las mediciones hasta tener tres coincidentes.

#### 4.2. Uniformidad de dosificación

La perfecta dosificación de un comprimido está condicionada por la homogeneidad de la mezcla y por la regularidad en el peso de los comprimidos. Con el fin de asegurar que el peso de los comprimidos se mantiene dentro de los valores deseados durante todo el proceso de producción y poder corregir pequeños desajustes que se originan en las máquinas, se recurre al llamado “control estadístico de procesos” (CEP), mediante la elaboración de las llamadas **CARTAS DE CONTROL DE PESO**. Se trata de gráficas que miden la variación de un parámetro como peso o resistencia a la rotura de los comprimidos a lo largo del tiempo de fabricación. Estas cartas se realizan midiendo el peso de una pequeña muestra que se extrae a intervalos determinados y se van registrando los valores medios (M) y desviaciones estándar ( $S_{n-1}$ ), ajustando el límite superior e inferior según la fórmula:  $M \pm 3 \times S_{n-1}$ .



**Fig. 4.** Ejemplo de carta de control de peso de un lote de comprimidos, mostrando el valor medio, los límites superior e inferior (L.S. y L.I.) y una zona de seguridad con unos límites aún más estrechos para asegurar que el lote se encuentra siempre dentro de especificaciones.

Según las especificaciones marcadas por la RFE, los ensayos posibles para comprobar la uniformidad de dosificación sobre lote terminado son el ensayo de las preparaciones unidosis (RFE 2.9.40) o, cuando esté justificado y autorizado, los

ensayos de uniformidad de masa (RFE 2.9.5), y de uniformidad de contenido (RFE 2.9.6). En general, se especifica que cuando el contenido de principio activo es inferior a 2 mg, o supone menos del 2 por ciento de la masa total, no es suficiente un ensayo de uniformidad de masa y debe realizarse el ensayo de uniformidad de contenido. Si la preparación contiene varios principios activos, el requisito sólo se aplica a aquellos que satisfacen las condiciones indicadas anteriormente.

#### **4.2.1. Uniformidad de masa (ensayo RFE – 2.9.5.)**

Este ensayo se realiza pesando individualmente 20 comprimidos escogidos al azar y determinando su masa media. El criterio de aceptación general indica que el lote cumple las especificaciones si la masa individual de, como máximo, 2 unidades se desvían de la masa media en un porcentaje superior al indicado en la tabla siguiente y si la masa de ninguna unidad se desvía en más del doble de este porcentaje.

<b>Masa media</b>	<b>Desviación máxima</b>
≤ 80 mg	10 %
80 – 250 mg	7,5 %
≥ 250 mg	5 %

#### **4.2.2. Uniformidad de contenido (ensayo RFE – 2.9.6.)**

Este ensayo se basa en el análisis de los contenidos individuales de ingrediente activo de una muestra de 10 comprimidos tomados al azar y en el cálculo del contenido medio. El lote cumple las especificaciones de uniformidad de contenido cuando, todos los contenidos individuales están dentro de los límites del 85 al 115 por ciento del contenido medio.

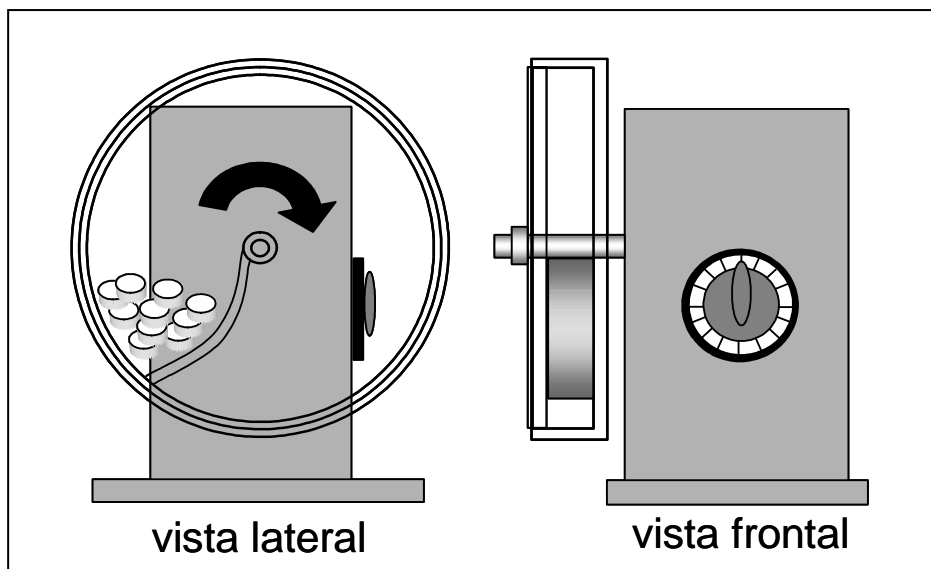
Si dos o más comprimidos están fuera de los límites 85 al 115 por ciento, el lote no cumple. Si no más de uno de los contenidos individuales están fuera de los límites de 85 al 115 por ciento y ninguno está fuera de los límites del 75 al 125 por ciento, se determinan los contenidos individuales de otros 20 comprimidos. El lote cumple con el ensayo cuando no más de uno de los contenidos individuales de las 30

unidades está fuera de los límites del 85 al 115 por ciento del contenido y ninguna está fuera de los límites del 75 al 125 por ciento del contenido medio.

No se requiere el ensayo para preparaciones polivitamínicas, ni de oligoelementos o en otras circunstancias justificadas y autorizadas.

#### 4.3. **Friabilidad (ensayo RFE – 2.9.7.)**

Este ensayo tiene como objetivo determinar la pérdida de masa de los comprimidos por abrasión en condiciones definidas. Esta pérdida expresada en porcentaje se denomina friabilidad. Se determina en un aparato conocido como **friabilómetro**, equipado con un tambor de material transparente que no se electrifica, con un aspa arqueada en sentido radial para provocar el movimiento y las caídas de los comprimidos. El bombo descrito en la RFE gira sobre su eje a 25 rpm y presenta unas dimensiones tales que la altura de caída de los comprimidos es de 152,6 mm, según se muestra en el esquema siguiente:



**Fig. 5:** Equipo automático para medir la friabilidad de los comprimidos

**Metodología:** Para comprimidos con una masa unitaria igual o inferior a 650 mg, el ensayo de friabilidad se realiza con una muestra de comprimidos enteros que corresponda lo más cerca posible a 6,5 g. Para comprimidos con una masa unitaria superior a 650 mg, en ensayo se realiza con una muestra de 10 comprimidos enteros.

Para la realización del ensayo, los comprimidos han de limpiarse previamente con

una brocha suave o en corriente de aire sobre un tamiz. Una vez limpios, se pesan conjuntamente y se sitúan en el tambor del friabilómetro. A continuación, se pone en marcha el equipo dejando que el tambor efectúe 100 rotaciones. Finalmente se extraen los comprimidos, se limpian de restos de polvo y se pesan de nuevo. Las pesadas deben efectuarse con una precisión de  $\pm 1$  mg. El cálculo de la friabilidad se realiza a partir de la siguiente expresión:

$$F = \frac{P_i - P_f}{P_i} \cdot 100$$

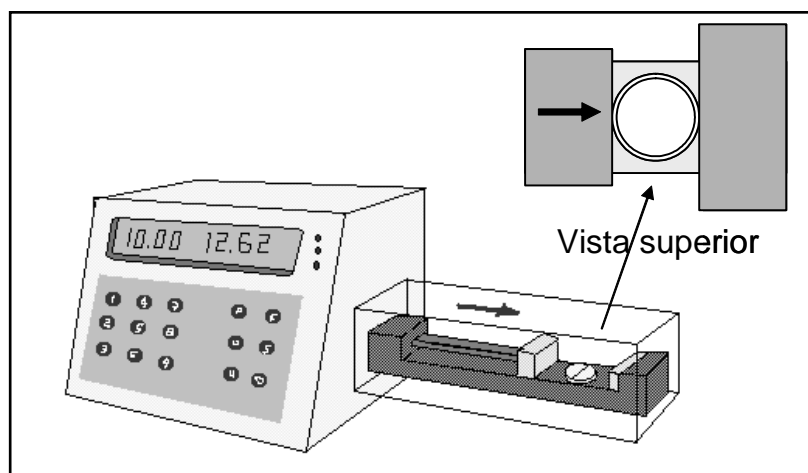
donde  $P_i$  y  $P_f$  se corresponden respectivamente con el peso inicial y final de la muestra de comprimidos, es decir, antes y después de ser sometida al ensayo de abrasión. Se acepta el lote si la friabilidad calculada es **inferior a 1%**.

Para comprimidos con un diámetro igual o superior a 13 mm, se aconseja inclinar el tambor para impedir la aglomeración de los mismos en posición de reposo.

#### 4.4. Resistencia a la rotura (ensayo RFE – 2.9.8.)

El ensayo de resistencia a la rotura de los comprimidos se realiza, tanto a pie de máquina (usando cartas de control) como sobre producto terminado, debido a la importancia de este parámetro, no sólo sobre la estabilidad mecánica del comprimido, sino también sobre su disgregación y velocidad de cesión del principio activo que contiene.

**Método:** el ensayo se realiza con un aparato que consta de unas mandíbulas entre las que se dispone el comprimido, sobre el que ejercen una fuerza diametral progresiva y creciente de modo uniforme. En el momento de la rotura del comprimido, el aparato se detiene automáticamente quedando registrada la fuerza necesaria medida en newtons.



**Fig. 6:** Aparato automático para medir dimensiones y resistencia a la rotura

La RFE específica que las mandíbulas enfrentadas entre las que se coloca el comprimido deben tener superficie plana y más grande que la zona de contacto con el mismo. Además, el aparato debe poder medir la fuerza necesaria para provocar la rotura del comprimido con una precisión de 1 newton.

El ensayo debe realizarse con 10 comprimidos, indicando siempre el tipo de aparato empleado, la orientación de los comprimidos. Los resultados se expresan como valores medio, mínimo y máximo de las fuerzas medidas en newtons.

#### **4.5. Disgregación (ensayo RFE – 2.9.1.)**

Este ensayo está destinado a determinar la capacidad de los comprimidos y cápsulas para disgregarse en un medio líquido en el tiempo indicado. Utilizando el aparato que se describe a continuación, la disgregación se considera terminada cuando no queda residuo sobre la rejilla o cuando sólo quedan restos de recubrimiento o de cápsulas.

El aparato consta de un ensamblaje rígido con 6 tubos de vidrio limitados en su parte inferior por una tela de hilos de acero inoxidable de 0,635 mm de diámetro y una abertura de malla de 2 mm. Todo el sistema posee un movimiento de subida y bajada a una velocidad de 30 ciclos/min, recorriendo una distancia de 50 a 60 mm.

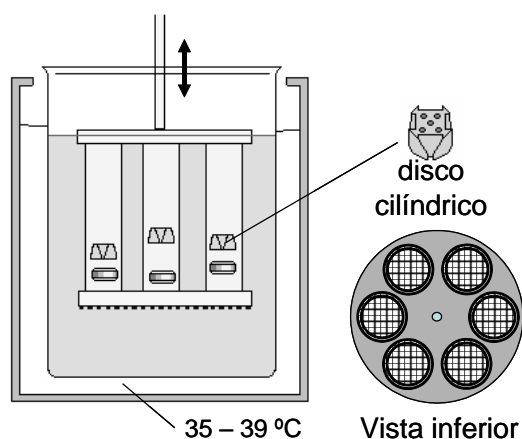


Fig. 7. Detalle del equipo de disgregación descrito en la RFE, mostrando los tubos montados sobre un ensamblaje rígido en cuyo interior se disponen los comprimidos o cápsulas y los discos para prevenir fenómenos de flotación.

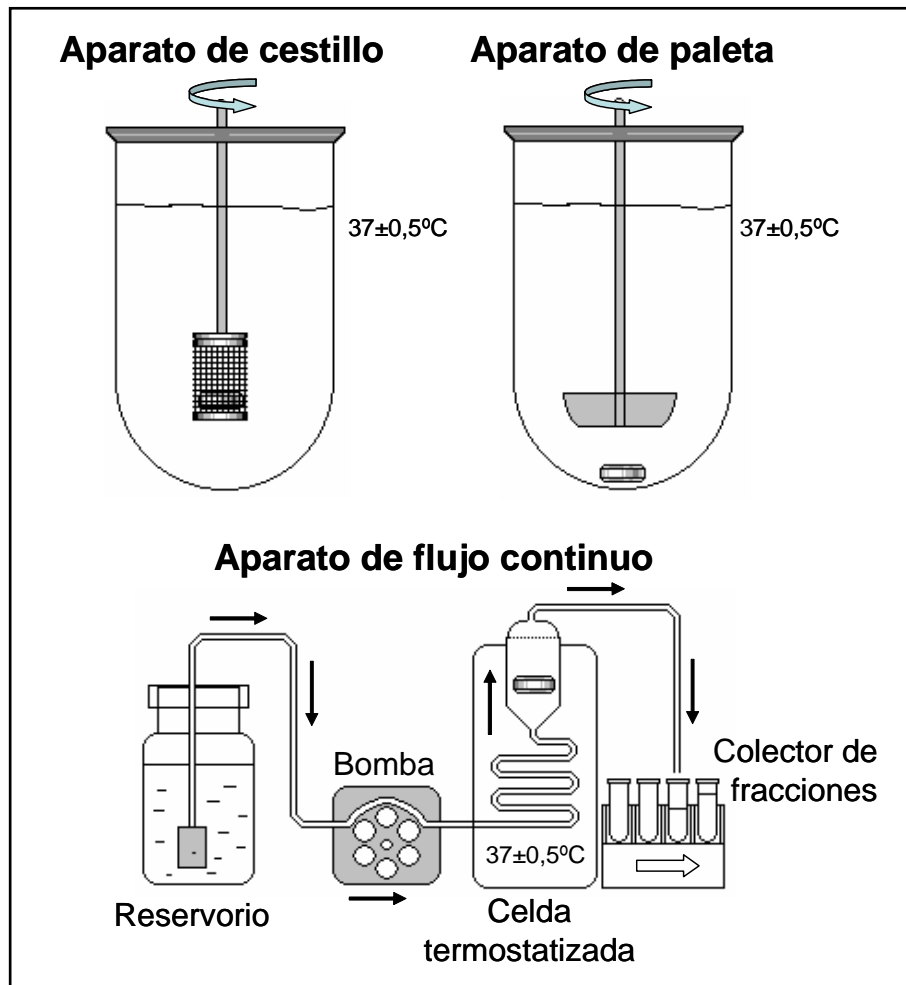
El dispositivo se coloca en un vaso de precipitados que contiene un volumen adecuado de un líquido de ataque termostaticado a  $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ , de forma que los cestillos en su posición más baja quedan como mínimo a 25 mm del fondo del vaso, y en su posición más alta están aún cubiertos de líquido (15 mm por debajo de la superficie). Los líquidos de ataque se marcan en la monografía individual. Suele ser agua destilada o una solución de HCl 0,1M. Para ciertos casos especiales, puede usarse una solución tamponada a un pH determinado o jugo gástrico artificial preparado con cloruro sódico, pepsina, ácido clorhídrico y agua.

**Procedimiento:** el ensayo se realiza introduciendo un comprimido en cada uno de los 6 tubos y un disco (a menos que se mencione lo contrario en la monografía individual). Se introduce el sistema en el líquido de ataque indicado y se hace funcionar el aparato durante 15 minutos o durante el tiempo especificado en cada caso (por ejemplo, para comprimidos recubiertos se prolonga el ensayo hasta 60 minutos), tras lo cual, se retira el conjunto. El ensayo es satisfactorio si todas las muestras están disgregadas. Si los comprimidos no satisfacen el ensayo debido a su adherencia a los discos, debe repetirse el ensayo sobre otros seis comprimidos, omitiendo los discos. Los comprimidos satisfacen el ensayo si los seis se han disgregado.

#### **4.6. Disolución (ensayo RFE – 2.9.3.)**

Este ensayo ha adquirido gran importancia ya que se utiliza, no sólo como control de calidad de los comprimidos terminados, sino también para estudiar la cinética de liberación del fármaco, lo que permite llevar a cabo una aproximación de la posible disolución *in vivo*. Este ensayo está ampliamente descrito en las farmacopeas más importantes. Existen algunas pequeñas diferencias en cuanto a los aparatos descritos en cada una de ellas, pero conservan importantes similitudes. Según las especificaciones marcadas por la RFE, cuando se prescribe un ensayo de disolución, puede no ser necesario un ensayo de disgregación.

En la RFE se recogen tres posibles dispositivos para realizar el ensayo de disolución: dispositivo de paleta, dispositivo de cestillo y aparato de flujo continuo, esquematizados en la figura siguiente:



**Fig. 8:** Esquema de los diferentes equipos de disolución descritos por la RFE.

Salvo excepción justificada y autorizada, se puede utilizar tanto el dispositivo de paleta como el de cestillo o, en casos especiales, el aparato de flujo continuo.

Tanto en el aparato de paleta como en el de cestillo, el equipo consta de seis vasos de fondo semiesférico, con una capacidad nominal de 1000 mL, de vidrio borosilicatado u otro material transparente apropiado, con tapas para evitar la evaporación del medio de disolución (con la composición y volumen exactos que señalan las correspondientes monografías). Este sistema debe estar termostaticado a  $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  durante el ensayo. En el equipo de paleta, el comprimido va depositado directamente en el fondo del vaso de disolución mientras que en el otro diseño, se coloca en el interior del cestillo. Tanto la paleta como el cestillo deben ajustarse a la velocidad de giro indicada ( $\pm 4\%$ ).

El equipo de flujo continuo consta de un depósito reservorio de medio de disolución, un sistema de bombeo del medio a través de la cubeta de flujo continuo, la cubeta donde

se encuentra el comprimido, dotado de un filtro para retener partículas no disueltas y un sistema colector de recogida de muestras. La cubeta está montada verticalmente en un sistema que asegura su termostatización a  $37 \pm 0,5$  °C durante el ensayo.

**Procedimiento:** el ensayo se realiza con 6 comprimidos, que se disponen como se indica anteriormente en cada tipo de equipo. En el caso de los aparatos de paleta y de cestillo, en el momento prescrito o con una frecuencia determinada o de forma continua, se realizan distintas tomas de muestra del medio de disolución en una zona equidistante entre la superficie del medio de disolución y la altura de la paleta o cestillo, a 10 mm como mínimo de la pared del recipiente. Las muestras se filtran por un filtro inerte que no retenga significativamente al principio activo y se analiza el filtrado según prescribe la monografía correspondiente la cual indicará también los criterios particulares de aceptación. En el caso de los aparatos de flujo continuo, la toma de muestras se realiza siempre a la salida de la cubeta, tanto si el circuito es abierto como si es cerrado.

**Expresión de resultados:** la cantidad de principio activo disuelto en un tiempo prescrito se expresa en porcentaje del contenido indicado en la etiqueta.

## **CÁLCULOS Y OBSERVACIONES**



Departamento de Farmacia Galénica y Tecnología Alimentaria  
Facultad de Farmacia - UCM

**CERTIFICADO DE ANÁLISIS DE PRODUCTO TERMINADO**

**NOMBRE DEL PRODUCTO:**

**LOTE:**

ANÁLISIS	ESPECIFICACIONES	RESULTADO
ASPECTO		
DIMENSIONES		
UNIFORMIDAD DE MASA (RFE)		
FRIABILIDAD (RFE)		
RESISTENCIA A LA ROTURA (RFE)		
DISGREGACIÓN (RFE)		

**Observaciones:** Indique y justifique las especificaciones y determine si el lote es válido o no en función de los resultados

**Dictamen analista:**

**CUMPLE**

**NO CUMPLE**

**Visto bueno (fecha y firma):**

**El/la analista**

**Jefe/a de Control de Calidad**

---

# **CÁPSULAS DURAS**

---



## **1. INTRODUCCIÓN**

Las cápsulas constituyen la segunda forma farmacéutica sólida de administración oral más frecuentemente utilizada, después de los comprimidos. Estas dos formulaciones sólidas comparten diversas ventajas, como su gran estabilidad física, química y biológica; su dosificación exacta; posible liberación controlada, y bajo coste.

## **2. DEFINICIÓN CÁPSULAS**

Según la definición oficial de la Real Farmacopea Española (RFE), “Las cápsulas son preparaciones sólidas con cubiertas duras o blandas y con formas y capacidades variables, que contienen generalmente una única dosis de principio o principios activos”. En la mayoría de los casos las cápsulas están destinadas a la vía oral.

Se pueden distinguir varios tipos de cápsulas: cápsulas duras, cápsulas blandas, cápsulas gastrorresistentes, cápsulas de liberación modificada y sellos.

## **3. DEFINICIÓN CÁPSULAS DURAS**

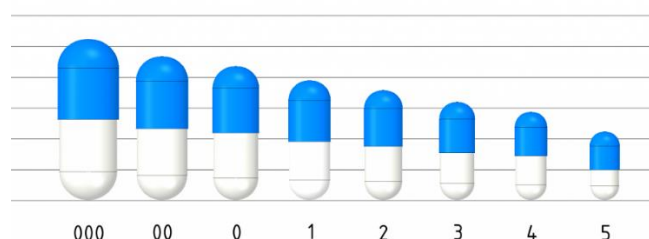
Según la definición oficial de la Real Farmacopea Española (RFE), “Las cápsulas duras tienen cubiertas formadas por dos partes cilíndricas prefabricadas, en las cuales uno de los extremos es redondeado y está cerrado y el otro está abierto”.

La cubierta está constituida por dos partes cilíndricas: receptáculo y tapa, abiertas en uno de los extremos y cuyo fondo es semiesférico. El contenido se introduce en el receptáculo y se cierra con la tapa. El sistema de cierre puede reforzarse por distintos procedimientos.

La elección del tamaño de la cápsula se realiza utilizando tablas o nomogramas, en función de la capacidad de la misma, la dosis a incorporar y la densidad aparente del producto medicamentoso.

La siguiente tabla recoge un tipo de cápsulas disponibles en el mercado y su capacidad.

Tamaño cápsula	00	0L	0	1	2	3	4	5
Volumen / cáp. (mL)	0,95	0,78	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,13



Las cubiertas de las cápsulas son de gelatina u otras sustancias, cuya consistencia puede adaptarse por adición de sustancias como glicerol o sorbitol. También pueden añadirse otros excipientes, tales como tensioactivos, opacificantes, conservantes antimicrobianos, edulcorantes, colorantes autorizados por las autoridades competentes y aromatizantes.

#### **4. LLENADO DE CÁPSULAS DURAS**

Según la Real Farmacopea Española (RFE), “El contenido de las cápsulas duras generalmente es de consistencia sólida. Está constituido por una o más sustancias medicamentosas con o sin adición de excipientes. El contenido no debe provocar el deterioro de la cubierta. La cubierta, sin embargo, debe poder ser atacada por los jugos digestivos, liberando su contenido”.

El proceso básico de llenado es el mismo cuando las cápsulas se llenan a pequeña escala o con máquinas automáticas de alta velocidad.

##### **4.1. Fabricación a pequeña escala**

En ocasiones existe la necesidad de dosificar una pequeña cantidad de cápsulas en farmacias comunitarias, farmacias hospitalarias o en la industria, para prescripciones

especiales o estudios clínicos. Existen varios aparatos sencillos que lo permiten. Estos equipos consisten en una serie de placas de plástico con orificios en los que pueden colocarse de 30 a 100 cápsulas de un tamaño específico.

Estos sistemas se basan en introducir las cápsulas vacías en los orificios, manualmente o con un sencillo dispositivo cargador. Los cuerpos se fijan en su placa con un tornillo y se retiran las tapas en su propia placa. El polvo se vierte en la superficie de la placa de los cuerpos y se extiende con una espátula de modo que rellene todos los cuerpos. La uniformidad de relleno depende mucho de la fluidez del polvo. A continuación, se vuelve a colocar la placa con las tapas sobre la de los cuerpos y las cápsulas se cierran de nuevo mediante presión manual.

#### **4.2. Fabricación a escala industrial.**

Las máquinas para dosificar las cápsulas duras a escala industrial incluyen desde equipos semiautomáticos hasta totalmente automáticos y pueden fabricar de 5.000 a 15.000 cápsulas/ hora.

Durante el llenado de las cápsulas, el producto medicamentoso, generalmente en forma sólida (en polvo o granulado) se introducen en una de las partes de la cubierta, que se cierra por deslizamiento de la otra parte sobre ella. La seguridad del cierre puede reforzarse por medios adecuados.

Finalmente indicar que la RFE, recomienda que, durante la fabricación, envasado, conservación y distribución de cápsulas, se deben adoptar medidas adecuadas para garantizar su calidad microbiológica.

### **5. ELABORACIÓN DE CÁPSULAS DE AZUL DE METILENO**

Preparar 100 cápsulas del número 0, conteniendo 6 mg de azul de metileno por cápsula.

#### **5.1. Elementos de formulación**

**Azul de metileno.**- Es el “principio activo”, se emplea como elemento trazador.

**Lactosa.**- Excipiente, se emplea como diluyente.

**Estearato de Magnesio.**- Lubrificante.

**Cubiertas de las cápsulas.**- Se utilizarán cápsulas del número 0.

## **5.2. Técnica de elaboración**

1) Preparar la mezcla de excipientes. Pesar 70 g de lactosa e incorporar un 1,5 % de estearato de magnesio. Mezclar en el mortero.

2) Pesar 600 mg de azul de metileno. Mezclar con parte de los excipientes preparados en el apartado anterior e incorporar en una probeta de 100 mL. Completar con cantidad suficiente de la mezcla de excipientes hasta un volumen de 68 mL (100 cápsulas).

3) Poner en el mortero el contenido de la probeta (azul de metileno, lactosa y estearato de magnesio) y mezclar hasta que toda la masa tenga un color azul uniforme.

3) Conseguida la mezcla homogénea, tomar 100 cápsulas duras del número 0 y colocarlas en el encapsulador.

4) Llenar las cápsulas tal como se indica en las instrucciones de "Manejo del encapsulador".

## **6. ENSAYOS DE CÁPSULAS DURAS**

En las cápsulas, como en el resto de las formas farmacéuticas, es necesaria la realización de una serie de ensayos y controles de cada lote, antes de ser liberados al mercado, tanto durante el proceso de fabricación (ensayos "a pie de máquina" llevados a cabo por el Departamento de Producción) como sobre lote terminado (Departamento de Control de Calidad). Los principales controles que se realizan son los siguientes:

### **6.1. Aspecto y dimensiones**

En este ensayo se determina la altura, el diámetro y las marcas de identificación. Las dimensiones se determinarán con un calibre o pie de rey.

El manejo del calibre y la realización de este ensayo ya se ha practicado en la práctica de comprimidos.

### **6.2. Uniformidad de masa (ensayo RFE – 2.9.5.)**

Las cápsulas satisfacen el ensayo de uniformidad de masa de preparaciones en dosis unitarias. El ensayo no es necesario si se exige el ensayo de uniformidad de contenido para todos los principios activos.

En esta práctica no será necesario al realizarse el ensayo de uniformidad de contenido.

### **6.3. Disgregación (ensayo RFE – 2.9.1.)**

Deben satisfacer el ensayo de disgregación que se establece, tanto para comprimidos como para cápsulas (ver ensayo disgregación de comprimidos). Se utilizará agua como medio líquido. Si las cápsulas flotan en la superficie del agua, puede añadirse un disco. Hacer funcionar el aparato durante 30 minutos, salvo excepción autorizada; a continuación se examina el estado de las cápsulas. Las cápsulas cumplen con el ensayo, si las seis se han disgregado.

El alumno verá este ensayo durante la práctica de comprimidos.

### **6.4. Velocidad de disolución (ensayo RFE – 2.9.3.)**

Puede llevarse a cabo un ensayo adecuado para demostrar que la liberación del principio o de los principios activos es adecuada (ver ensayo de disolución de comprimidos).

Si se prescribe un ensayo de disolución, puede no ser necesario un ensayo de disgregación.

### **6.5. Uniformidad de contenido (ensayo RFE – 2.9.6.)**

Salvo excepción autorizada, las cápsulas cuyo contenido en principio activo sea menor de 2 mg o menor de 2% de la masa total, deben cumplir con el **ensayo B** de uniformidad de contenido para las preparaciones unidosis. Si la preparación contiene más de un ingrediente activo, los requerimientos se aplicarán a aquellos ingredientes que corresponden a las condiciones expresadas anteriormente.

El ensayo de uniformidad de contenido de las preparaciones unidosis se basa en la valoración del contenido individual de sustancia o sustancias activas de las unidades unidosis que componen una muestra, para determinar si los contenidos individuales están dentro de los límites establecidos con respecto al contenido medio de la muestra.

Utilizando un método analítico apropiado, determinar el contenido individual de sustancia activa en 10 unidades de la preparación tomadas al azar.

Aplicar los **criterios de evaluación del ensayo B**: La preparación satisface el ensayo si no más de un contenido individual está fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio y ninguno está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio. La preparación no satisface el ensayo si más de 3 contenidos individuales están fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio o si uno o más contenidos individuales están fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

Si 2 o 3 contenidos individuales están fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento pero dentro de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento, determinar los contenidos individuales de otras 20 unidades tomadas al azar. La preparación satisface el ensayo si no más de 3 contenidos individuales de las 30 unidades están fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio y ninguno está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

En esta práctica se realizara este ensayo con **10 unidades** del lote preparado.

### **1.- Valoración del contenido de azul de metileno en las cápsulas preparadas** (valorar 10 capsulas por mesa)

Para cada cápsula:

1) Abrir la cápsula en un vaso de precipitados de 100 mL. Añadir 20 mL de alcohol en el vaso, disolver el azul de metileno y filtrar sobre embudo y filtro de pliegues, recogiendo el líquido en un matraz de 250 mL. Repetir la operación anterior con otros 20 mL de alcohol y después con tres porciones de 20 mL de agua sobre el vaso. Lavar el filtro con agua y enrasar el matraz. Agitar cuidadosamente. Del líquido filtrado tomar 10 mL y diluir con agua hasta 100 mL, en otro matraz de dicha capacidad. Agitar cuidadosamente.

- 2) Leer en el espectrofotómetro a 665 nm.
- 3) Calcular el contenido de cada cápsula, teniendo en cuenta que para el azul de metileno:  $E_{1\%}^{1cm} = 1727$
- 4) Calcular el contenido individual de cada cápsula analizada (mg) y expresarlo como porcentaje del valor medio obtenido con los datos de las 10 unidades.
- 5) Aplicar los criterios para aceptación o no del lote.

## 2.- Resultados y comentarios

nº de cápsula	Absorbancia (UA)	Contenido (mg)	Contenido (%)
1			
2			
3			
4			
5			
6			
7			
8			
9			
10			
<b>Promedio</b>			<b>100</b>



---

**MICROENCAPSULACIÓN POR  
GELIFICACIÓN IÓNICA**

---



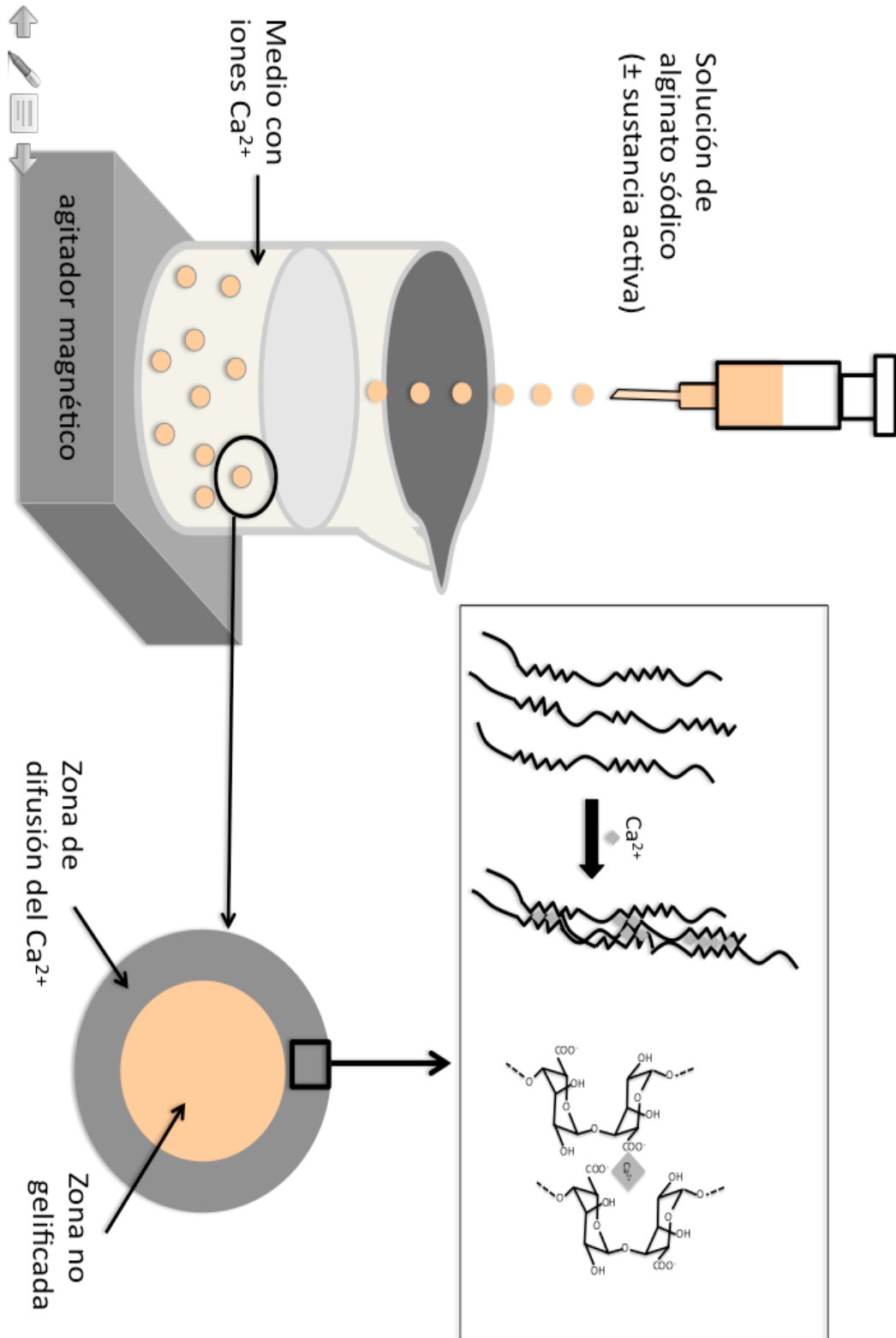
## **1. INTRODUCCIÓN**

El proceso de microencapsulación consiste en la dispersión o disolución de un principio activo en una solución polimérica, consiguiéndose posteriormente, por métodos físicos, fisicoquímicos o mecánicos la desolvatación o insolubilización del polímero alrededor del principio activo.

Las microcápsulas se pueden definir como productos resultantes de un proceso mediante el cual pequeñas partículas sólidas, líquidas o incluso gaseosas quedan protegidas por una membrana o cubierta externa, la cual puede estar constituida por diversos materiales: polímeros, coloides, ceras, grasas...

La *microencapsulación por gelificación iónica o ionotrópica* consiste en la sustitución de los iones monovalentes de un polímero soluble por cationes divalentes o trivalentes procedentes de una solución salina sobre la que se incorpora la solución polimérica, dando lugar a la insolubilización del polímero, el cual atrapa en su interior al principio activo.

En estos procesos de gelificación iónica, el alginato sódico es uno de los polímeros más utilizados, aunque también se usan otros como el quitosano y la carboximetilcelulosa sódica.



## **2. MATERIALES**

- **Solución de Alginato Sódico al 1% (m/v).**- Se pesa 1 g de polímero y se adiciona a un vaso de precipitados de 100 mL. A continuación se añade hasta 100mL de agua destilada procurando que no se formen burbujas y que el polímero se encuentre perfectamente dispersado. Se mantiene con agitación magnética hasta su completa disolución. (PREPARACIÓN: el día de antes. Un lado de la mesa).

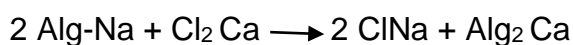
- **Solución de Cloruro Cálcico al 15% (m/v).**- Se pesan 30 g de la sal divalente y se adicionan a un vaso de precipitados. A continuación, se adicionan aproximadamente 100 mL de agua destilada. Se disuelve la sal y una vez a temperatura ambiente (la disolución de cloruro cálcico es un proceso exotérmico) se lleva a un matraz aforado de 200 mL y se adiciona agua destilada hasta el enrase. (PREPARACIÓN: el otro lado de la mesa).

- **Pancreatina (enzima procedente del páncreas y que constituye el núcleo de la microcápsula).**- Se pesa 1 gramo.

## **3. ELABORACIÓN DE LAS MICROCÁPSULAS**

1. Se toman 50 mL de la solución polimérica de alginato sódico al 1% (m/v), y se adicionan a un vaso de precipitado de 250 mL. Se le añade 1g de pancreatina. Se coloca sobre un agitador, y se mantiene en agitación hasta completa dispersión.
2. En otro vaso de precipitados de 250 mL, se vierten 100 mL de la solución salina de cloruro cálcico 15% (m/v). Se coloca sobre un agitador y se mantiene en agitación.
3. Se incorporan 5 mL de la dispersión del polímero con la pancreatina (*apartado 1*) sobre la solución salina (*apartado 2*), utilizando para ello una jeringuilla y una aguja cuyo diámetro es de 0,5 mm, mediante goteo lento (ver figura). Conforme las gotas van cayendo en la solución de cloruro cálcico se va produciendo el intercambio de iones monovalentes de polímero por los divalentes de la solución salina, permitiéndose así la gelificación por intercambio iónico y dando lugar a la

aparición de las MICROCÁPSULAS POR INSOLUBILIZACIÓN DEL POLÍMERO.  
El intercambio iónico que se produce es:



4. Las microcápsulas obtenidas se mantienen en agitación durante 30 minutos.
5. Se filtran con papel de filtro.
6. Se lavan varias veces con agua destilada para eliminar posibles restos de solución salina.
7. Se observan en la lupa, recién preparadas, y al día siguiente (se dejan secando sobre otro papel de filtro seco).

Se repite este mismo proceso, pero adicionando la solución polimérica sin pancreatina. A estas microcápsulas se las denomina blancas.

En cada mesa se prepara un lote de microcápsulas blancas (un lado de mesa) y un lote de microcápsulas cargadas con pancreatina (el otro lado de mesa). Los lados de mesa se intercambiarán resultados.

#### **4. CONCLUSIONES**

Se debe comentar la morfología de las microcápsulas obtenidas y la diferencia entre ambas inmediatamente después de su preparación, y transcurridas 24 h.

---

**RECURSOS DE  
HIDROSOLUBULIZACIÓN DE  
FÁRMACOS**

---



## **1. DEFINICIÓN DE DISOLUCIÓN**

Una disolución es una dispersión molecular o iónica constituida por dos o más componentes que forman un sistema homogéneo de una sola fase. Si la disolución está formada solamente por dos componentes, siendo uno de ellos sólido y el otro líquido, al sólido se le denomina soluto y al líquido disolvente, independientemente de las proporciones de ambos.

Un parámetro de gran importancia que sirve para definir la capacidad que tiene un disolvente para disolver a un soluto es la solubilidad. La solubilidad se define como la cantidad máxima de soluto que admite en disolución un volumen dado de un disolvente en condiciones preestablecidas de temperatura y presión. Es tal la importancia del parámetro solubilidad, que en las monografías de las sustancias que aparecen recogidas en la USP se utilizan los términos descriptivos relativos a la solubilidad aproximada según la tabla:

<b>Término Descriptivo</b>	<b>Partes de disolvente requeridas para 1 parte de soluto</b>
Muy soluble	Menos de 1
Fácilmente soluble	Entre 1 a 10
Soluble	Entre 10 a 30
Escasamente soluble	Entre 30 a 100
Ligeramente soluble	Entre 100 a 1000
Muy ligeramente soluble	Entre 1000 a 10000
Prácticamente insoluble o insoluble	Más de 10000

## **2. RECURSOS DE HIDROSOLUBILIZACIÓN DE FÁRMACOS**

Cuando la solubilidad de un fármaco en agua es inferior a la concentración disuelta requerida en la preparación de una forma farmacéutica se pueden utilizar los denominados recursos de hidrosolubilización. Entre los cuales podemos destacar:

## **2.1 Modificación del disolvente**

**La constante dieléctrica ( $\epsilon$ )** es una medida de la polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto con carga opuesta. De tal manera que cuanto mayor es el carácter iónico de un soluto mayor será su solubilidad en disolventes con constante dieléctrica alta como el agua ( $\epsilon= 78$ ). De igual modo, al disminuir el carácter iónico de un soluto su solubilidad en disolventes con constante dieléctrica alta es menor. De ahí que se pueda establecer el **requerimiento dieléctrico de un principio activo** para alcanzar su solubilidad óptima, de tal forma que cada soluto necesitaría un disolvente o mezcla de disolventes con un valor determinado de  $\epsilon$  en el que su solubilidad sería máxima.

La  $\epsilon$  tiene la propiedad de la aditividad, de tal forma que el valor de  $\epsilon$  de una mezcla de disolventes es función de los valores individuales de  $\epsilon$  cada disolvente y de sus proporciones, según la expresión:

$$\epsilon_{mezcla} = \frac{\sum m_i \cdot \epsilon_i}{\sum m_i}$$

Esto nos permite seleccionar una mezcla de disolventes cuya  $\epsilon$  fuera la requerida por el soluto que pretendemos solubilizar. Estos disolventes que habitualmente se utilizan para reducir la  $\epsilon$  del agua, y permitir disolver en mezclas acuosas solutos que no son suficientemente solubles en agua, se denominan cosolventes y los más habituales son polietilenglicol 400 ( $\epsilon=20$ ), propilenglicol ( $\epsilon=32$ , densidad= 1,04 g/cm<sup>3</sup> a 25°C) y etanol ( $\epsilon=25$ , densidad=0.789 g/cm<sup>3</sup> a 25°C).

## **2.2 Adición de agentes tensoactivos**

Los agentes tensoactivos son sustancias anfifílicas, es decir presentan en su estructura una parte lipófila y una parte hidrófila. Si se pone en un medio

acuoso un agente tensoactivo sus moléculas tienden a orientarse con la parte polar en contacto con el agua y el resto apolar hacia el interior. Cuando la concentración de tensoactivo rebasa un determinado valor se agrupan sus moléculas originando micelas. La concentración necesaria para que se formen éstas se denomina concentración crítica micelar (CCM). Si se añade una sustancia no hidrosoluble a un medio acuoso con micelas, el soluto poco hidrosoluble se puede incluir en el interior de la zona apolar de la micela, se disuelve y así aumenta la solubilidad del soluto. Obsérvese que mientras la concentración del surfactante no rebasa la CCM no se produce aumento en la solubilidad de los solutos, pero al reducir la tensión superficial del medio actuaría como humectante.

### **2.3 Adición de sustancias hidrotrópicas**

Los agentes hidrotrópicos se caracterizan por formar complejos con el fármaco a disolver; complejos que son mucho más solubles en agua que el principio activo puro. Como agentes hidrotrópicos están la nicotinamida, N-N-dietilnicotinamida, N-N-dimetilbenzamida, benzoato sódico, etc. Estos complejos se forman mediante la unión del agente complejante con el fármaco, consiguiendo selectivamente un aumento de la solubilidad del principio activo en el disolvente empleado.

## **3. HIDROSOLUBILIZACIÓN DE CAFEÍNA APLICANDO DISTINTOS RECURSOS TECNOLÓGICOS**

La cafeína presenta una solubilidad en agua de 1 g/46 mL de agua, en condiciones ambientales de temperatura y presión. En ocasiones tal valor puede resultar insuficiente, por lo que hay que utilizar algún recurso tecnológico par incrementar dicho valor. Uno de los recursos más empleados es la formación de complejos hidrosolubles con benzoato sódico (BS) (sustancia hidrotrópica).

Mediante un diagrama de fases se puede calcular la concentración necesaria de agente complejante que va a condicionar la solubilidad de cafeína en agua.

Otro recurso que se podría emplear sería la utilización de un agente tensoactivo como el laurilsulfato sódico (LSS). Si se emplea en una concentración menor a su CCM (8,2 mmol/L o 2,365 g/L a 20°C) actuaría como un agente humectante, disminuyendo la tensión superficial entre las moléculas de soluto y disolvente. Sin embargo, para que actúe como agente solubilizante serían necesarias concentraciones mayores a su CCM, dando lugar a la formación de micelas.

### **3.1. Técnica de elaboración**

La elaboración de los diferentes preparados líquidos de cafeína (ver Tabla 1), se realiza según la siguiente metodología:

#### **Muestras N°1 – N°4** (mismo vaso de precipitados)

- 1.- Pesar la cafeína en un papel e introducirlo en un vaso de precipitados.
- 2.- Añadir poco a poco 25 mL de agua purificada (medida en probeta) y agitar con varilla.
- 3.- Anotar el aspecto de la preparación en la Tabla 2 (muestra N°1).
- 4.- Pesar en otro papel BS y añadir poco a poco las cantidades indicadas de agente complejante sobre la dispersión de cafeína en agua, agitando con la varilla continuamente y mantener la agitación durante 5 minutos.
- 5.- Anotar el aspecto de la preparación (muestras N°2 – N°4).

#### **Muestras N°5 – N°8** (mismo vaso de precipitados)

- 6.- Pesar la cafeína en un papel e introducirlo en un vaso de precipitados.
- 7.- Añadir poco a poco 25 mL de agua purificada (medida en probeta) y agitar con varilla.
- 8.- Anotar el aspecto de la preparación (muestra N°5).
- 9.- Pesar en otro papel LSS y añadir poco a poco las cantidades indicadas de tensoactivo sobre la dispersión de cafeína en agua, agitando con la varilla continuamente y mantener la agitación durante 5 minutos.
- 10.- Anotar el aspecto de la preparación (muestras N°6 – N°8).

**Tabla 1**

Ingredientes	Composición muestras			
	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4
Cafeína	1 g	1 g	1 g	1 g
BS	0 g	+ 0,1 g	+ 0,3 g	+ 0,6 g
Agua purificada	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL
	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8
Cafeína	1 g	1 g	1 g	1 g
LSS	0 g	+ 0,1 g	+ 0,3 g	+ 0,6 g
Agua purificada	25 mL	25 mL	25 mL	25 mL

**3.2 Resultados y comentarios****Tabla 2**

	Nº1	Nº2	Nº3	Nº4
Aspecto de la preparación				
	Nº5	Nº6	Nº7	Nº8
Aspecto de la preparación				

Comparar los distintos resultados y justificar el recurso de hidrosolubilización más adecuado para la cafeína.

## Comentarios:

### **4. INFLUENCIA DE LA CONSTANTE DIELECTRICA DEL MEDIO EN LA SOLUBILIDAD DEL PARACETAMOL**

El paracetamol o acetaminofeno (N-acetil-para-aminofenol) es un fármaco con propiedades analgésicas, antipiréticas y sin capacidad antiinflamatoria. El paracetamol es un ácido débil ( $pK_a = 9.5$ ) y presenta una solubilidad en agua de 12,78 mg/mL a 20 °C. La adición de otros disolventes hidromiscibles puede producir un incremento en la solubilidad del paracetamol originada por una disminución en el valor de constante dieléctrica del medio. A este fenómeno mediante el cual se aumenta la solubilidad de un soluto utilizando segundos disolventes se le denomina cosolvenencia y a los disolventes empleados cosolventes.

#### **4.1. Elaboración de diferentes preparados líquidos con paracetamol**

Ingredientes	Composición			
	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Paracetamol	1 g	1g	1 g	1 g
Humectante	1 mL	1 mL	1 mL	1 mL
Agua purificada	7 mL	7 mL	7 mL	7 mL
Polietilenglicol-400	0 mL	3 mL	6 mL	10 mL
Agua purificada	12 mL	9 mL	6 mL	2 mL

Datos:  $\epsilon_{\text{PEG400}} = 20$ ,  $\rho_{\text{PEG400}} = 1,13 \text{ g/ml}$

La elaboración de cada una de las muestras se realiza siguiendo la siguiente metódica (en probetas):

- 1.- Pesar el paracetamol en un papel e introducirlo en la probeta.
- 2.- Añadir el humectante (solución de polisorbato 80 al 0,1%, m/v) y agitar vigorosamente con la varilla para homogeneizar la suspensión.
- 3.- Añadir poco a poco 7 mL de agua purificada agitando con la varilla.
- 4.- Anotar el aspecto de la preparación.
- 5.- Añadir poco a poco la cantidad indicada de cosolvente agitando con la varilla continuamente y mantener la agitación durante 5 minutos.
- 6.- Anotar el aspecto de la preparación.
- 7.- Completar con cantidad suficiente de agua purificada hasta 20 mL. Agitar con varilla durante 5 minutos.
- 8.- Anotar el aspecto de la preparación.

#### **4.2. Resultados y comentarios**

	<b>Nº 1</b>	<b>Nº 2</b>	<b>Nº 3</b>	<b>Nº 4</b>
Aspecto de la preparación (punto 4)				
Aspecto de la preparación (punto 6)				
Aspecto de la preparación (punto 8)				
Constante dieléctrica del vehículo				

Elegir el vehículo con mayor constante dieléctrica en el que se consigue solubilizar la concentración ensayada de paracetamol.

### **Comentarios**

#### **4.3. Preparación de una disolución de paracetamol utilizando etanol como cosolvente**

A partir de los resultados obtenidos en el apartado anterior, calcular la composición de una disolución acuosa de paracetamol con la misma concentración que las ensayadas en el apartado anterior, en la que se sustituye el propilenglicol-300 por etanol. Utilizar para el cálculo la constante dieléctrica elegida en el apartado anterior.

Paracetamol	1 g
Humectante	1 mL
Etanol	
Agua purificada	
TOTAL	20 mL

Preparar la disolución, comprobando que el paracetamol se disuelve adecuadamente.

Indicar los cálculos realizados.

---

# **PREPARACIÓN DE SUSPENSIONES**

---



## **1. CONCEPTO DE SUSPENSIÓN**

Las suspensiones son sistemas dispersos heterogéneos constituidos por partículas sólidas insolubles que se encuentran dispersas en el seno de una fase líquida o gaseosa (medio de dispersión). En estas prácticas se estudian las suspensiones como sistemas dispersos de administración oral por lo que nos referimos a los preparados líquidos. La mayoría de las suspensiones farmacéuticas orales se preparan en medio acuoso, aunque también se pueden utilizar vehículos oleosos.

Desde un punto de vista estricto, para suspensiones groseras el tamaño de partícula de la fase sólida debe ser superior a 1  $\mu\text{m}$ .

## **2. FORMULACIÓN DE SUSPENSIONES**

El estado de la suspensión y su redispersabilidad depende de las magnitudes relativas de las fuerzas de atracción y repulsión entre partículas. Estas fuerzas a su vez dependen de la ionización de grupos químicos que, localizados en la superficie de las partículas, producen un potencial de superficie y una orientación de los iones del medio acuoso formando una estructura denominada “doble capa eléctrica”. El potencial que es fácilmente medible en esta estructura es el denominado potencial zeta o potencial en el plano de rotura de la estructura (plano de cizallamiento).

Así, en función de sus características de redispersabilidad se pueden clasificar las suspensiones en floculadas y defloculadas.

En un **sistema defloculado**, las partículas dispersas se mantienen como unidades individuales y, por tanto, su velocidad de sedimentación es lenta. En este caso, la suspensión continúa turbia durante un tiempo apreciable después de su agitación, y como en este proceso no queda líquido atrapado entre las partículas sedimentadas, se forma un sedimento compacto de difícil redispersión.

Cuando las partículas en suspensión se unen formando agregados esponjosos de mayor volumen (flóculos) se denominan **sistemas floculados**. La velocidad de sedimentación es más rápida y al mantenerse la estructura del agregado, el volumen del sedimento formado es mayor (depende de la porosidad del flóculo generado) y, además, fácilmente redispersable por quedar atrapada fase líquida en su interior.

En resumen, los sistemas defloculados tienen la ventaja de tener una velocidad de sedimentación lenta que permite tomar una dosis uniforme del producto líquido del envase, pero el inconveniente de que el sedimento no se puede redispersar. Sin embargo, los sistemas floculados forman sedimentos esponjosos fácilmente redispersables pero con el peligro de que la dosis administrada no sea exacta.

## **AGENTES SUSPENSORES**

Dentro de las sustancias auxiliares que se utilizan en la preparación de suspensiones se encuentran los agentes suspensores que permiten dar estabilidad física a la suspensión.

La naturaleza y mecanismo de estos agentes es muy variado dependiendo del tipo de suspensión deseada. Los **electrolitos** se utilizan para poder modificar la carga superficial de las partículas o de su radio de acción (longitud de la doble capa eléctrica) y por tanto modificar la magnitud de las fuerzas de atracción y/o repulsión para originar suspensiones floculadas o defloculadas.

Una forma de obtener sistemas floculados es mediante la adición de electrolitos al medio que son capaces de modificar el potencial zeta y originar suspensiones floculadas. A medida que se aumenta la concentración de electrolito el floculo es más esponjoso y el sedimento ocupa más volumen.

Otro tipo de agentes suspensores son los denominados **coloides protectores** que son sustancias que rodean a las partículas en suspensión y las mantienen como entidades individuales (suspensiones defloculadas), impidiendo la formación de sedimentos compactos. Estos coloides son compuestos que se hidratan fácilmente y originan dispersiones con mayor viscosidad que el agua, lo que favorece la estabilidad de la suspensión.

### **3. FLOCULACIÓN CONTROLADA POR ADICIÓN DE ELECTROLITOS**

#### **3.1. Componentes de la formulación**

**Carbonato cálcico.**- Es el principio activo de la suspensión. A nivel gástrico se comporta como antiácido de acción local al reaccionar con el ácido clorhídrico del estómago y producirse su neutralización total o parcial. El carbonato cálcico es insoluble en agua y se solubiliza a medida que reacciona con el ácido clorhídrico por lo que sus efectos son lentos pero prolongados.

A nivel intestinal el cloruro cálcico formado se comporta como un laxante salino osmótico capaz de atraer agua a la luz intestinal, aumentando el volumen de las heces y disminuyendo su consistencia.

**Tricloruro de aluminio.**- Se utiliza como agente floculante.

#### **3.2. Formulaciones a elaborar**

Componentes de las suspensiones	Cantidad de los componentes			
	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Carbonato cálcico	0,3 g	0,3 g	0,3 g	0,3 g
Solución de $\text{AlCl}_3$ (1,5%, m/v)	0 mL	2 mL	4 mL	6 mL
Agua purificada c.s.p.	20 mL	20 mL	20 mL	20 mL

#### **3.3. Técnica de elaboración**

- 1.- Pesar el carbonato cálcico en un papel e introducirlo en la probeta.
- 2.- Añadir 5 mL de agua purificada y agitar con la varilla para homogeneizar la suspensión.
- 3.- Añadir poco a poco la cantidad indicada de cloruro de aluminio agitando con la varilla continuamente.

4.- Completar con cantidad suficiente de agua purificada hasta 20 mL. Agitar con varilla.

5.- Anotar el tiempo. Dejar reposar 40 minutos. Anotar el volumen del sedimento.

### **3.4. Resultados y comentarios**

· Calcular la relación entre el volumen del sedimento y el volumen total para cada una de las formulas preparadas (relación F).

· Representar en una grafica la relación F frente a la concentración de electrolito en la suspensión (g/mL).

Formulación	Nº 1	Nº 2	Nº 3	Nº 4
Volumen del sedimento (mL)				
F				
Conc. $AlCl_3$ (g/mL)				

· Comentar los resultados obtenidos.

## **4. UTILIZACIÓN DE COLOIDES PROTECTORES**

### **4.1. Componentes de la formulación**

**Sulfato de bario.-** El sulfato de bario pertenece a un grupo de fármacos denominados medios de contraste radiológico. El funcionamiento se basa en que el recubrimiento del esófago, estómago e intestino con este fármaco no absorbible, permite la visualización de las áreas dañadas mediante examen radiológico o tomografía computada.

**Metilcelulosa.-** Se utiliza como agente suspensor. Actúa como coloide hidrofílico que rodea a las partículas de la fase sólida favoreciendo la estabilidad de la suspensión.

Es un derivado de la celulosa en la que aproximadamente el 27-32% de los grupos hidroxilos están en forma de metil-éter. La metilcelulosa puede tener distintos grados de polimerización (pesos moleculares entre 10.000 y 220.000 Da) que originan dispersiones de diferentes viscosidades. La metilcelulosa de baja polimerización que origina dispersiones acuosas de baja viscosidad es la que se utilizan para las suspensiones orales (al 2% m/v y 20°C la viscosidad es de 15 mPa·s).

### **4.2. Formulaciones a elaborar**

Componentes de las suspensiones	Cantidad de los componentes	
	Nº 1	Nº 2
Sulfato de bario	1 g	1 g
Agua purificada c.s.p.	20 mL	5 mL
Metilcelulosa al 2% en agua purificada c.s.p.	-	20 mL

### 4.3. Técnica de elaboración

- 1.- Preparar la solución acuosa de metilcelulosa al 2% en vaso de precipitados (día anterior a la realización de la práctica).
- 2.- Pesar el sulfato de bario en un papel e introducirlo en las probetas.
- 3.- Añadir inicialmente 5 mL de agua purificada para facilitar la dispersión (agitar con varilla), y a continuación completar hasta 20 mL con el vehículo correspondiente (agua purificada o dispersión de metilcelulosa) agitando con la varilla para homogeneizar la suspensión.
- 4.- Cerrar las probetas con papel de parafilm y agitar por volteo (5 veces) cada una de ellas. Guardar en la taquilla para continuar al día siguiente.
- 5.- Al día siguiente de haber elaborado las formulaciones, anotar el aspecto de los correspondientes sedimentos.
- 5.- Determinar la redispersabilidad midiendo el número de agitaciones necesarias para conseguir la redispersión total del sedimento.

### 4.4 Resultados y comentarios

Formulación	Nº 1	Nº 2
Aspecto de la suspensión		

- Comentar los resultados obtenidos.