



TEMA 14 SOLUCIONES FARMACÉUTICAS



Contenidos:

Formas farmacéuticas líquidas: soluciones y suspensiones.- Generalidades, clasificación, vehículos, control de calidad, indicaciones y contraindicaciones.

I. Definición.

Mezcla homogénea, que se prepara disolviendo un sólido, un líquido o un gas en otro líquido.

Sistemas totalmente dispersos: tamaños de moléculas varían entre **0.1 a 10 μm** . Las moléculas del soluto o sustancia disuelta están dispersas entre las del disolvente.

II. Clasificación.

Según el número de componentes

- * **Solución binaria o simple:** formada por dos componentes.
- * **Solución compuesta:** formada por más de dos componentes.

De acuerdo al tamaño de partículas del soluto

- * Solución verdadera: tamaño de partículas menor a 0.1 μm .
- * Solución coloidal: tamaño de partícula es \approx 0.1 μm .
- * Suspensiones y emulsiones: cuyo tamaño de partículas es superior a 0.1 μm .

Según el estado físico de los componentes

- * Soluciones de un sólido en un líquido (cloruro de sodio en agua).
- * Solución de un líquido en un líquido (glicerina en agua).
- * Solución de un gas en un líquido (cloro en agua).
- * Solución de un gas en un gas (anhídrido carbónico en oxígeno).

Según el solvente empleado

- * Solución acuosa, alcohólica, hidroalcohólica, etérea, oleosa, glicerinada, etc.

III. Ventajas y desventajas de las soluciones como forma farmacéutica para la vía oral.

Ventajas

- * Fácil administración: facilidad de deglución, útil en geriatría y pediatría.
- * Constitución homogénea: uniformidad de contenido, uniformemente distribuida en la preparación.
- * Facilidad de dosificación: fácil de fraccionar, incluso en gotas.
- * Fácil absorción: principio activo está inmediatamente disponible para la absorción.
- * Fácil coloración, aromatización y edulcoración.
- * Poca irritación gástrica: se minimiza el daño e irritación de la mucosa gástrica provocada por las formas farmacéuticas sólidas.



Desventajas

- * Gran volumen: los líquidos ocupan mayor volumen, son difíciles de transportar y almacenar.
- * Inestabilidad de sus componentes: estabilidad de los medicamentos en solución es potencialmente menor que si fuese formulado en forma de comprimidos o grageas (especialmente principios activos que sufren hidrólisis).
- * Dosis inseguras: la exactitud de la dosis depende del uso adecuado de las cucharillas o vasos dosificadores por parte de los pacientes.
- * El transporte requiere grandes cuidados: si se destruyen los envases, se pierde completamente el producto.
- * Poca solubilidad de un grupo de principios activos: principal problema.
- * Generalmente este dato se encuentra tabulado (donde el solvente es el agua destilada).
- * El sabor de los principios activos siempre es mayor en solución que en el estado sólido. Es por ello que las soluciones orales, generalmente, deben ser edulcoradas o saborizadas para hacerlas más agradables a los pacientes.

IV. Solventes empleados en farmacia.

Agua.

- * Componente principal de las soluciones.
- * Se utiliza como vehículo y disolvente.
- * Insípida, no es irritante sin actividad farmacológica.

Agua potable.

- * Uso limitado. Se debe volver a purificar para su uso en productos farmacéuticos. NO SE USA.

Agua purificada, destilada o desionizada.

- * Habitualmente se utiliza en los preparados farmacéuticos de uso oral.
 - * Se puede preparar mediante destilación, empleo de resinas de intercambio iónico u ósmosis invertida.

Agua para inyectables.

- * Estéril por calor.
- * Libre de pirógenos.
- * Usar tan pronto se prepare (2-24 horas).
- * Almacenar en envases de acero inoxidable, en condiciones asépticas y a temperaturas superiores al rango en el que se produce crecimiento bacteriano (\geq a 70°C).
- * En recipientes menores de 30 mL, es necesario la adición de un agente bacteriostático.

Otros solventes no acuosos.

Entre los solventes no acuosos, podemos encontrar los siguientes:

- * Aceites no volátiles: ésteres de ácidos grasos de glicerol.
- * Alcoholes simples: etanol e isopropanol.
- * Alcoholes polihídricos: alcoholes que contienen dos grupos hidroxílicos en cada molécula, casi todos ellos de gran toxicidad, con la excepción del propilenglicol, dietilenglicol, etilenglicol, polietilenglicol (PEG) y el glicerol.
- * Dimetilsulfóxido: con uso a nivel tóxico.



- * Otros solventes: de usos muy específicos y restringidos como éter etílico, parafina líquida, miristato isopropílico, dimetilformamida y xileno.

Aceites de origen vegetal.

- * Aceites volátiles constituidos por ésteres de ácidos de glicerol.
- * Ejemplos: aceite de **almendras, oliva, sésamo, maíz, soya y castor.**

Alcoholes.

* **Etanol**

- Más usado, principalmente en preparaciones de uso externo: rápida evaporación, permitiendo el efecto casi inmediato del principio activo.
- En concentración sobre el 15%: actividad antimicrobiana. Solvente tóxico, usar en bajas concentraciones cuando es formulado para uso oral y/o parenteral.

* **Isopropanol (alcohol isopropílico)**

- Características similares al etanol.
- No es un alcohol de abuso. No es necesario desnaturalizar.

* **Alcoholes polihídricos**

- Alcoholes que contienen dos grupos hidroxilos por molécula: Glicoles.
- Por su toxicidad no son usados para formulaciones de uso interno.
- Excepción: Propilenglicol. Se usa con agua o glicerol como cosolvente.
- Polietilenglicoles: alcoholes polihídricos de gran peso. PEG 400 usado como solvente en la inyección de Eritromicina Etilsuccinato.



Dimetilsulfóxido (DMSO).

- * Compuesto altamente polar.
- * Usado como solvente en formulaciones veterinarias y como vehículo para la aplicación tópica en humanos de idoxiuridina y agentes antivirales.

Otros Solventes.

- * Éter etílico: usado en extracciones de drogas crudas ya que como posee actividad terapéutica, no es usado en preparaciones para uso interno.
- * Parafina líquida: solvente para la aplicación tópica de principios activos que están formulados como emulsiones.
- * Miristato de isopropilo y palmitato de isopropilo: aceites usados como solventes para preparados de uso externo, especialmente para formulaciones cosméticas de baja densidad.
- * Dimetilformamida y dimetilacetamida: solventes de preparados veterinarios ya que poseen alta toxicidad para su uso en humanos.

V. Cosolvencia.

- * Solubilidad de un electrolito débil o de un compuesto no polar en agua: se puede mejorar agregando solventes miscibles en agua, donde sea soluble la sustancia.
- * Cosolventes: vehículos usados en combinación para incrementar la solubilidad de una droga.
- * Selección de cosolventes: limitada por el uso del preparado (toxicidad e irritación, especialmente en preparados de uso oral o parenteral).
- * Sistema más usado en farmacia: mezcla agua/etanol.
- * Otros solventes utilizados: sorbitol, glicerol, propilenglicol y jarabes.
- * Algunos ejemplos:



VI. Control de calidad:

6.1 Control del pH.

- * pH del sistema influye en la solubilidad de ácidos y bases débiles.
- * El pH escogido no debe estar en conflicto con otros requerimientos del producto:
 - Estabilidad química.
 - Irritación y dolor: especialmente en preparados de uso parenteral, oftálmico, preparados subcutáneos e intramusculares, y para aplicación a membranas mucosas y sobre la piel dañada.
 - Biodisponibilidad: se puede ver afectada por alteraciones del pH.
 - Agentes preservantes: el pH pueden afectar la actividad de algunos agentes preservantes alterando su grado de ionización.
- * Sistemas Tampones: para regular el pH del sistema.

6.2 Agentes surfactantes o tensioactivos.

- * Un fármaco insoluble en agua, puede aumentar su solubilidad con la adición de un agente surfactante o tensioactivo.
- * Cantidad de surfactante: debe ser muy controlado:
 - Gran exceso es indeseable: por costo, posibles efectos tóxicos, efectos sobre la inclusión de aire en el producto durante la manufactura, y porque pueden reducir la biodisponibilidad del fármaco debido a su fuerte unión en el interior de la micela.
 - Cantidad insuficiente: puede no solubilizar todo el fármaco o puede llevar a la precipitación durante el almacenamiento o durante la dilución del producto.
 - Balance Hidrofílico-Lipofílico (BHL): porcentaje de grupos hidrofílicos del tensioactivo dividido por 5. Surfactantes hidrofílicos con valores de:
 - **BHL** sobre 15: útiles como agentes solubilizantes.
 - **BHL** entre 2 y 3: buenas propiedades como agentes antiespumantes.
- * Agente surfactante escogido debe ser:
 - No tóxico.
 - No irritante.
 - Miscible con el sistema solvente.
 - Compatible con los demás excipientes.
 - Libre de olores y sabores desagradables.
 - No debe ser volátil.
- * Dentro de los agentes tensioactivos utilizados, se pueden mencionar los siguientes: laurato de sodio, oleato de sodio, laurilsulfato de sodio y polisorbato 20, 60 y 80.

6.3 Control del tamaño de partículas.

A medida que disminuye el tamaño de partículas, aumenta la solubilidad: aumento en la superficie, mayor superficie de contacto.

VII. Sustancias aditivas de la formulación.

7.1 Tampones o Buffers.

- * Los más usados: carbonatos, citratos, gluconatos, lactatos, fosfatos y tartratos.
- * Los boratos pueden ser aplicados en preparaciones de uso externo.



- * pH de fluidos corporales: 7.4. Inyecciones de productos oftálmicos y nasales deberían formularse a ese pH. Fluidos biológicos tienen capacidad de buffer por lo que pequeños volúmenes de inyecciones intravenosas y soluciones oftálmicas que no poseen exactamente ese pH pueden ser tolerados.
- * 8.2 Colorantes.
- * Colorantes se asocian con saborizantes: más atractivos los productos farmacéuticos.
- * Colorantes permiten la identificación de un determinado producto (por ejemplo, para distinguir diferentes soluciones antisépticas en hospitales).
- * Considerar que colores son aceptados en cada país. Legislación diferente al respecto.

7.2 Modificadores de la densidad.

- * Normalmente la densidad de las soluciones no es necesaria de ser controlada.
- * El producto más utilizado para modificar la densidad: Dextrosa.

7.3 Saborizantes y perfumes.

- * Utilizados normalmente en formulaciones de uso pediátrico. Pueden ser obtenidos en forma sintética o artificial.

7.4 Modificadores de la isotonicidad.

- * Utilizados principalmente en productos oftálmicos: controlan isoosmoticidad.
- * Importante regular la presión osmótica de los preparados oculares ya que de lo contrario, los ojos se irritan.

7.5 Preservantes.

- * Se incluyen debido a numerosas fuentes de posible contaminación: materias primas, equipos, medio ambiente, operarios, envases, usuarios.
- * Importante: que no modifiquen el pH de la formulación y no interactúen con otros excipientes.

7.6 Agentes antioxidantes o reductores.

- * Controlan descomposiciones oxidativas, catalizados por luz, oxígeno, pH, temperatura elevada, y metales pesados.
- * Clásicos antioxidantes: ácido ascórbico (vitamina C), α -tocoferoles, butilhidroxianisol y butilhidroxitolueno.

7.7 Edulcorantes.

- * **Sacarosa:**
 - Carbohidrato de bajo peso molecular.
 - Es casi incolora, muy soluble en agua, estable en el rango de pH de 4 a 8, y con capacidad de incrementar la viscosidad de las soluciones (lo que las hace ser más agradable en la textura).
 - Usada para enmascarar sabores salados o amargos de ciertos principios activos. Además, posee efectos sedantes sobre las membranas de la garganta, por lo que es muy utilizada en los preparados antitusígenos.
- * **En preparados para diabéticos:**
Se utilizan alcoholes polihídricos, como el sorbitol, manitol y glicerol.



* **Otros edulcorantes:**

Glucosa hidrogenada, fructosa y xilitol.

* **Los edulcorantes artificiales:**

- Usados en formulaciones para pacientes que tienen restringido el consumo de la sacarosa.
- Sacarina: muy soluble en agua y es estable en un amplio rango de pH.
- Aspartame.
- Gran desventaja: dejan un sabor residual amargo o metálico, que muchas veces tiene que ser enmascarado con algún azúcar.

VIII. TIPOS DE PREPARACIONES.

Elíxires.

- * Soluciones hidroalcohólicas, límpidas y edulcoradas para mejorar su palatabilidad.
- * Uso: administración de fármacos insolubles en agua sola, pero solubles en mezclas de agua y alcohol.
- * % de alcohol: no excede del 20%.
- * Formulación de un elixir de Fenobarbital al 0.4 %:

Elixir de Fenobarbital	
Fenobarbital	0.4 g
Esencia de naranja	0.025 g
Propilenglicol	10 mL
Alcohol	20 mL
Solución de sorbitol	60 mL
Agente colorante	c.s.
Agua purificada c.s.p.	100 mL

- Aromatizado: con esencia de naranja.
- Coloreado: con un agente colorante.
- Edulcorado: con jarabe.
- Alcohol: disuelve el fenobarbital. Cantidad utilizada es la mínima necesaria para mantener disuelto el barbitúrico, por lo que se incorpora propilenglicol para aumentar la solubilidad del fenobarbital y evitar fenómenos de precipitación.

Colutorios

- * Soluciones acuosas, de cierta viscosidad, que contienen sustancias destinadas a tratar alguna afección a nivel de la cavidad bucal.
- * Uso: reducir la concentración bacteriana (antibióticos, antisépticos, quimioterapéuticos), o para aliviar el dolor o la inflamación (anestésicos, analgésicos, antiinflamatorios).
- * Viscosidad: con gelificantes naturales o de síntesis, que hacen que la formulación quede adherida el mayor tiempo posible a la zona de aplicación.
- * Edulcorantes: no cariogénicos, dada la proximidad de la dentadura.
- * pH final: próximo a la neutralidad (acidez deteriora el esmalte dental y la alcalina daña los tejidos gingivales).



- * Envases: en frascos pequeños (10-15 mL), cuyo tapón lleva incorporado un pincel, espátula o paleta flexible que facilita su aplicación en encías, mucosa bucal o garganta, y que debe ser lavado después de su utilización y antes de ser introducido nuevamente en el frasco.
- * Ejemplo:

Colutorio de Nistatina	
Nistatina	500.000 UI
Propilenglicol c.s.p.	20 mL

Colutorio de Clorhidrato de Lidocaína	
Clorhidrato de Lidocaína	1 g
Carboximetilcelulosa sódica	2 g
Agua purificada c.s.p.	100 g

Gargarismos

- * Soluciones acuosas no viscosas que contienen sustancias destinadas a bañar la cavidad bucal y la zona orofaríngea en el tratamiento de laringitis, faringitis, amigdalitis, etc.
- * Aplicación: sin diluir o previa dilución, con la cabeza inclinada hacia atrás con objeto de facilita el contacto con las amígdalas, la región de la epiglotis y la mucosa faríngea, haciendo pasar aire a través de la solución, que se retiene entre la lengua y el paladar.
- * Formulación: similar a colutorios, pero sin el agente viscosante.

Enjuagues (o buches)

- * Soluciones acuosas no viscosas que contienen sustancias destinadas a refrescar, desodorizar o realizar la antisepsia de la cavidad bucal.
- * En ocasiones se diluyen los colutorios para utilizarlos como enjuagues.
- * Elaboración: similar que los gargarismos.

Productos nasales.

- * Formulación: su instilación no debe lesionar la integridad del epitelio nasal.
- * Debe permitir: función secretora y la función ciliar se realicen con normalidad.
- * Características:
 - **Isoosmóticas o ligeramente hipertónicas.** Soluciones hipotónicas son perjudiciales para el epitelio nasal.
 - **pH entre 6.5 y 8.3:** movimiento ciliar no se ve afectado de modo importante. Valores bajos de pH pueden inducir parálisis del movimiento ciliar. No utilizar tampón bórico-boratos (toxicidad sobre los cilios de la mucosa y por la posibilidad de que se produzca absorción sistémica importante por esta vía).
 - **Viscosantes:** prolongan el tiempo de permanencia del preparado en el lugar de aplicación, pero pueden frenar el movimiento ciliar (metilcelulosa, carbopol).

Gotas otológicas.

- * Uso: tratar determinadas afecciones a nivel del conducto auditivo externo.
- * Constitución anatomofisiológica: similar a la de la piel.



- * Formulación: criterios similares a los usados en preparados dermatológicos.
- * Precaución: si existe presenta alguna lesión física riesgo de absorción sistémica.
- * Vehículos usados: glicerina, el propilenglicol y otros glicoles. Pueden usarse vehículos acuosos adicionados de viscosantes.

Enemas.

- * Formas farmacéuticas líquidas destinadas a la administración rectal.
- * Efecto: local o sistémico.
- * Enemas **de efecto local**:
 - Evacuación del intestino.
 - Estimulan el peristaltismo intestinal (usar entre ½ y 1 litro).
 - Acuosos o tener glicerina o el laurilsulfato de sodio (reblandecen heces).
 - Pueden adicionarse jabones blandos: irritantes suaves.
- * **Los enemas terapéuticos**:
 - Fármacos pueden ejercer acción local en el colon (antiinflamatorios tópicos o antihelmínticos).
 - Fármacos destinados a acción sistémica (narcóticos, los sedantes, los antiinflamatorios generales o los antipiréticos).
 - Enemas con medios de contraste (radioopacos) para rayos X, fines de diagnóstico en enfermedades de colon, como el **enema de sulfato de bario**.

Soluciones de uso externo.

- * **Lociones**
 - Suspensiones o dispersiones líquidas para aplicación externa en el cuerpo.
 - Formuladas como soluciones, se pueden aplicar en la piel sin necesidad de fricción.
 - Con **humectantes** (retener humedad después de su aplicación) y **alcohol** el cuál se evapora rápidamente (sensación de frescura).
- * **Linimentos**
 - Soluciones o mezclas de diversas sustancias en aceite, soluciones alcohólicas de jabón o emulsiones.
 - Uso: aplicación externa.
 - Aplicación: mediante frotaciones en el área afectada, y por esta razón antes se les llamaban embrocaciones.
- * **Colodiones**
 - Preparados líquidos que contiene piroxilina (nitrocelulosa) en una mezcla de éter etílico y etanol.
 - Aplicación: en la piel con un pincel blando u otro aplicados conveniente, y una vez que se han evaporado el éter y el etanol, dejan en la superficie una película de piroxilina.
 - Ejemplo: colodión de ácido salicílico USP contiene el 10% p/v de ácido salicílico útil como agente queratolítico para tratar callos y verrugas.

IX. Estabilidad de soluciones.

- * Importante mantener la estabilidad química y física de las soluciones: condiciones iniciales de claridad, color, olor, sabor y viscosidad en las condiciones de almacenamiento normales.



- * Claridad: asegurar por inspección visual o midiendo la densidad óptica después de agitar la solución.
- * Color: se puede medir visualmente o mediante espectrofotometría.
- * Estabilidad de sabores y perfumes: más difícil de mantener. No se deben dejar de lado las propiedades organolépticas, las cuales se pueden evaluar mediante un ensayo de evaluación sensorial.

X. **Fabricación de soluciones.**

- * **Elaboración (pequeña o gran escala):**
 - Sistema de mezclado adecuado, agitador y sistema de filtraje.
 - Solute simplemente se agrega al solvente, con agitación continua, procurando que la disolución sea completa.
 - **Aumento de temperatura del disolvente:** suele hacer que el soluto sea más soluble. Cuidar la estabilidad.
 - **Solutos en bajas concentraciones:** predisolver en pequeños volúmenes del disolvente, y luego agregar a la solución final.
 - **Principios activos volátiles (saborizantes y perfumes):** agregar a bajas temperaturas para evitar la pérdida por evaporación.