

Control de calidad Fórmulas dermatológicas

■ ENRIQUE ALÍA FERNÁNDEZ-MONTES • Farmacéutico.

En el presente artículo se analizan los diferentes ensayos y controles que deben realizarse a las distintas formas farmacéuticas de uso tópico, que frecuentemente son prescritas en formulación magistral (emulsiones, pomadas, hidrogeles, champúes, suspensiones y soluciones), una vez finalizados los procesos de elaboración (producto terminado).

Los ensayos que se describen a continuación no tienen otro objetivo que averiguar si realmente la fórmula magistral elaborada tiene una óptima calidad. Dentro de los tipos de ensayos existentes, son los físicos los que van a ser descritos, ya que, tanto los ensayos analíticos del principio activo, como los microbiológicos, son demasiado complejos como para ser realizados en el local de preparación de una oficina de farmacia. Gran parte de estos ensayos va a ser de obligado cumplimiento cuando entre en vigor el Real Decreto 175/2001, de 23 de febrero, por el que se regulan las normas de correcta elaboración y control de calidad de fórmulas magistrales y preparados oficinales.

ENSAYOS DE EMULSIONES

En los ensayos de emulsiones se analizan la homogeneidad, la consistencia, la extensibilidad, el tipo o signo, la determinación del pH y el peso de la



fórmula terminada, descontando el envase.

Homogeneidad

Se estudian los siguientes parámetros:

Determinación de la uniformidad de las partículas insolubles

Este ensayo se suele realizar cuando la emulsión formulada contiene principios activos insolubles que han sido incorporados reducidos a polvo fino. Se realiza una extensión de una muestra de la emulsión sobre un porta y se sitúa éste encima de una superficie negra, procediendo a su visualización mediante una lupa (fig. 1.). También

mediante este ensayo se puede detectar la existencia de posibles burbujas de aire (fig. 2). Si son numerosas, pueden producir la ruptura de la emulsión, ya que también gastan emulgente y pueden producir un serio déficit del sistema emulsionante.

Distribución y tamaño de los glóbulos de la fase interna

Por observación microscópica de una muestra de la emulsión, se pueden determinar los fenómenos de aglomeración y coalescencia, que pueden producir inestabilidad de la emulsión con la consiguiente ruptura de la misma. (fig. 3).

Fig. 1. Determinación de la homogeneidad de una emulsión



Nota: extensión de una muestra de una emulsión o/w que contiene un 10% de óxido de cinc. Se aprecian claramente grumos de óxido de cinc irregularmente dispersos debido a una incorporación no cuidada. Se añadió el óxido de cinc directamente sobre la emulsión previamente elaborada. La incorporación correcta sería la siguiente: formar una pasta previa entre el óxido de cinc y un 5% de un humectante (glicerina, propilenglicol, etc.) en un mortero y añadir la emulsión en pequeñas porciones, batiendo hasta la perfecta incorporación.

Fig. 2. Extensión de una muestra de una emulsión o/w en la que se ha introducido una gran cantidad de burbujas de aire por el empleo de agitadores inadecuados o por una mala colocación del vástago del agitador

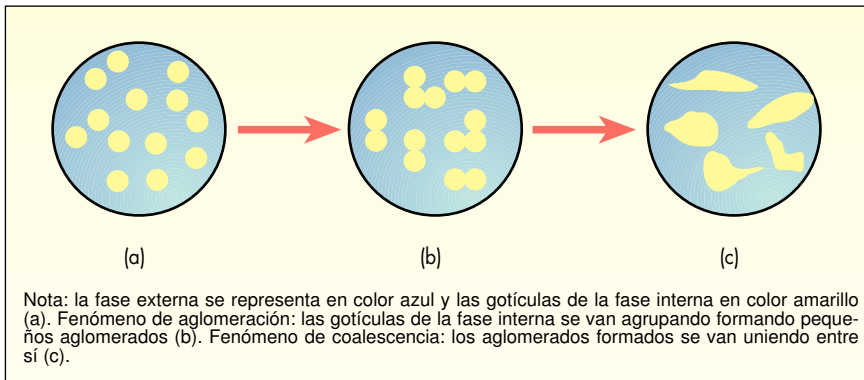


Nota: la entrada de aire, en este caso, se puede evitar situando el vástago en diagonal respecto al vaso de precipitados donde va a ser elaborada la emulsión.

Fenómenos de cremado o sedimentación

Se puede realizar este ensayo por simple observación visual de una muestra de la emulsión de unos 15-20 g situada en una probeta (fig. 4). Si al cabo del tiempo se observan agregados de aspecto cremoso en la superficie de la emulsión, se está ante un fenómeno de cremado. Si por el contrario, dichos agregados se forman en el fondo de la probeta (se pueden verificar introduciendo una espátula), se está ante un fenómeno de sedimentación. Ambos fenómenos son reversibles al ser agitada la emulsión.

Fig. 3. Esquema de los fenómenos de aglomeración y coalescencia producidos en una gota de una emulsión vista al microscopio



Consistencia

Se determina por el método de Mahler, empleando un penetrómetro estándar y de peso conocido (fig. 5). El ensayo se suele realizar a temperatura ambiente. La muestra de emulsión cuya consistencia se va a determinar se sitúa en un recipiente abierto de modo que el volumen de dicho recipiente quede totalmente ocupado por la emulsión y con ello se facilite el alisamiento de la superficie de la emulsión mediante una espátula. Previamente, se unto con vaselina el cono del penetrómetro, se espolvorea con talco y su asa se sitúa en un soporte que permita su deslizamiento. El recipiente que contiene la emulsión se sitúa en la perpendicular debajo del cono y a 1 cm de la punta del mismo. Lograda dicha distancia, se deja caer libremente el cono, que va penetrando en la emulsión. Una vez que la penetración se mantiene estacionaria, se retira el cono de la emulsión suavemente y se mide la longitud en cm de la generatriz (a) formada. El procedimiento explicado se repite a medida que se vayan situando pesas a través del asa del penetrómetro. A partir de la generatriz se calcula el diámetro del círculo correspondiente a la cavidad que produjo el cono en la emulsión. Conociendo el diámetro, la consistencia se puede calcular mediante la expresión consignada en la fig. 6.

En los casos en que el cono del penetrómetro se hunda totalmente en la emulsión (caso de emulsiones con baja consistencia), se deben emplear viscosímetros para determinar el grado de consistencia.

Extensibilidad

Se puede definir como el incremento de superficie que experimenta una cierta cantidad de emulsión cuando se la somete a la acción de pesos crecientes, en intervalos fijos de tiempo. La determinación se realiza de la siguiente

manera: se sitúa un portaobjetos que contenga 25 mg de emulsión encima de un papel milimetrado; sobre dicho portaobjetos, se coloca otro suavemente y de peso conocido, se espera 1 minuto y se anota el radio del círculo formado. Se sigue el mismo procedimiento, siempre a intervalos de 1 minuto utilizando 2 pesas de 2 g y, finalmente, una pesa de 5 g (figs. 7 y 8.). Con los radios obtenidos se calculan las superficies correspondientes. La determinación de la extensibilidad se suele realizar a temperatura ambiente.

Tipo o signo de una emulsión

Se emplea para determinar si la emulsión formulada es w/o o o/w. Existen varios métodos: método de la gota, método de los colorantes, método de la conductibilidad, etc. El método de la gota es el más empleado: una pequeña porción de la emulsión (0,5-1 g) se sitúa mediante una varilla en un vaso de precipitados que

Fig. 4. Esquema de los fenómenos de cremado y sedimentación en emulsiones

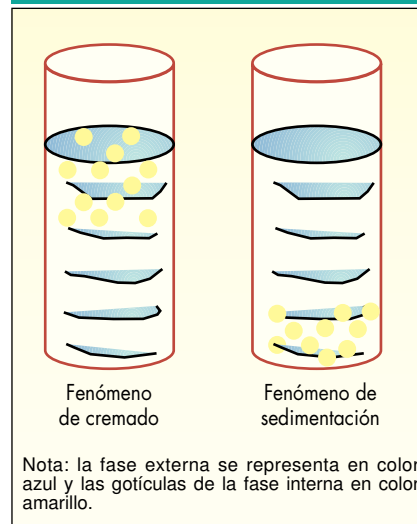
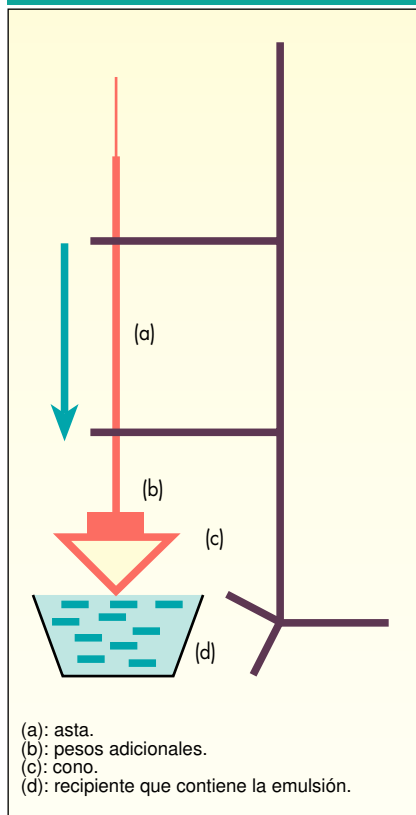


Fig. 5. Esquema de un penetrómetro



contiene unos 30 ml de agua destilada. Si después de una ligera agitación la porción añadida difunde en el agua, la emulsión es de fase externa acuosa (o/w). Si la porción no difunde y se queda en la superficie del agua, la emulsión es de fase externa oleosa (w/o) (fig. 9).

Determinación del pH

Se dispersa una pequeña cantidad de emulsión (1-2 g) en un vaso de precipitados que contenga unos 30-40 ml de agua destilada y se procede a medir el pH.

Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula. Una desviación de hasta el 5% puede ser admisible (generalmente esta desviación suele ser debida a la evaporación del agua existente en el proceso de elaboración).

ENSAYOS DE POMADAS

En los ensayos de pomadas se analiza: el índice de agua, la homogeneidad, la consistencia, la extensibilidad, la determinación del pH y el peso de la fórmula terminada descontando el envase.

Índice de agua

Este valor se analiza, sobre todo, para el diseño de las pomadas hidroabsorbentes. Se puede definir como la cantidad de agua en gramos retenida de manera estable por 100 g de excipiente. Una vez diseñado el excipiente, se sitúa en un mortero a temperatura ambiente y se van añadiendo pequeñas porciones de agua (0,5-1 ml), batiendo hasta que la última porción de agua añadida no sea admitida por el excipiente. El total de agua añadida menos la última adición de agua será la cantidad total de agua (índice de agua) que es absorbida por el excipiente de una forma estable. La determinación del índice de agua es fundamental en prescripciones en donde sea necesario añadir un principio activo disuelto previamente en agua. Un ejemplo representativo son las frecuentes prescripciones de vaselina con urea a una concentración determinada. Primero se ha de diseñar un excipiente idóneo que absorba la solución acuosa de urea. Generalmente, se suele emplear como

Figs. 7 y 8. Determinación de la extensibilidad de una emulsión

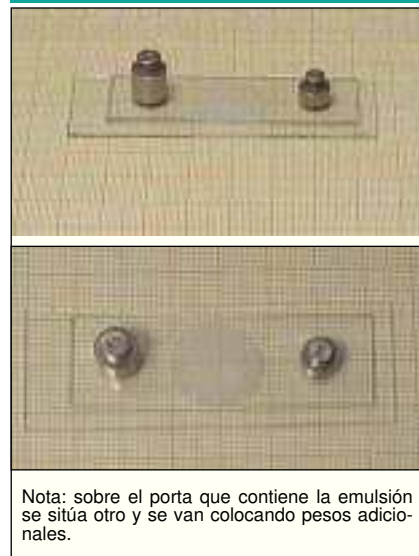


Fig. 9. Determinación del tipo de emulsión: método de la gota

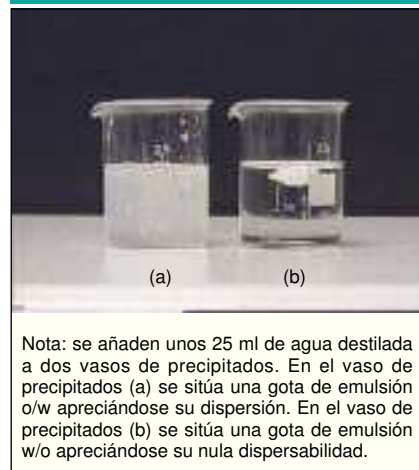


Fig. 6. Fórmula matemática para el cálculo de la consistencia

$$\text{Consistencia} = 10 \frac{P - 0,131 d^3}{1,12 d^2}$$

El diámetro (d) se calcula a partir de la generatriz (a en cm), mediante la siguiente fórmula:

$$d = a \sqrt{2}$$

P es el peso en gramos del penetrómetro, constituido por el cono, el asa y los distintos pesos adicionales. Para facilitar cálculos y procedimientos, se supone que la densidad de la emulsión es de 1 g/cc.

excipiente la vaselina prescrita junto a la lanolina. La cantidad de lanolina añadida será función de la cantidad a absorber de agua (la lanolina absorbe el doble de su peso en agua en presencia de vaselina filante). Una vez calculadas las proporciones teóricas de lanolina y vaselina, se debe proceder al cálculo de su índice de agua, para calcular con certeza la cantidad de agua que va a absorber el excipiente propuesto.

Homogeneidad

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones. Se debe observar una distribución homogénea del material pulverulento (si existiera), fenómenos de exudación, separación acuosa en forma de gotículas en el caso de pomadas hidrófilas, etc.

Fig. 10. Gel de Carbopol con agregados parcialmente gelificados debido a una inadecuada dispersión del agente gelificante



Nota: una vez dispersado el Carbopol en el agua, se dejó reposar unos minutos antes de la neutralización con trietanolamina, en lugar de esperar 12 horas.

Consistencia

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Extensibilidad

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Determinación del pH

Se aplica en las pomadas hidrófilas que contienen agua en su composición, procediendo de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula.

ENSAYOS DE GELES

En los ensayos de geles se analiza: el aspecto y la homogeneidad, la consistencia, la extensibilidad, la determinación del pH y el peso de la fórmula terminada descontando el envase.

Aspecto y homogeneidad

Se deben verificar por observación directa las siguientes características: transparencia, ausencia de agregados de agente gelificante parcialmente gelificados (fig. 10.), exudados líquidos, etc. En geles con material pulverulento, sustancias líquidas insolubles o parcialmente solubilizadas, se deberá verificar su uniformidad por visualización directa de una fina capa de gel. Se realiza una extensión de una muestra del gel sobre un porta y se sitúa éste encima de una superficie negra, procediendo a su visualización mediante una lupa.

Consistencia

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones. En geles poco consistentes es preferible el uso de viscosímetros.

Extensibilidad

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Determinación del pH

Se puede determinar directamente o proceder de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula.

Estos ensayos sirven para establecer la calidad de la fórmula magistral

ENSAYOS DE CHAMPÚES

En los ensayos de champúes se analiza: el aspecto y la homogeneidad, la viscosidad, la extensibilidad, la determinación del pH, el peso de la fórmula terminada descontando el envase y la formación y persistencia de la espuma (este último ensayo no es primordial en oficina de farmacia, por lo que no se detalla, como el resto, a continuación).

Aspecto y homogeneidad

Se deben verificar por observación directa las siguientes características: transparencia, espesamiento no uniforme debido a una inadecuada incorporación de agentes viscosizantes (fig. 11). En champúes con material pulverulento, se deberá verificar su uniformidad por visualización directa de una fina capa del mismo. Se realiza una extensión de una muestra del champú sobre un porta y se sitúa éste encima de una superficie negra, procediendo a su visualización mediante una lupa.

Fig. 11. Champúes: espesamiento no uniforme



Nota: champú aniónico-anfótero con un espesamiento no uniforme debido a que el viscosizante (Espesamida) se añadió una vez realizado el champú, en lugar de adicionarse previamente al tensioactivo aniónico (Texapon N 40).

Viscosidad

Se emplean viscosímetros. Si la viscosidad es muy alta, puede emplearse el método de Mahler (champúes con consistencia de crema).

Extensibilidad

Se procede de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Determinación del pH

Se puede determinar directamente o proceder de la misma forma que en el caso de las emulsiones.

Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula.

ENSAYOS DE SUSPENSIONES

En los ensayos de suspensiones se analizan los fenómenos de flotación o floculación.

Fenómenos de flotación o floculación

Se sitúa una muestra de la suspensión (agitada previamente) en una probeta o tubo de ensayo, observando la posible formación de pequeños aglomerados en la superficie (flotación, figs. 12 y 13) o en el seno (floculación) del líquido dispersante. Estos fenómenos suelen tener lugar por falta o inadecuados agentes humectantes. En el caso de la floculación, además de los humectantes, puede ser beneficiosa la adición de electrolitos.

También se puede observar el tiempo de sedimentación de la suspensión, ya que, si es excesivamente corto, la cantidad aplicada de suspensión no

Figs. 12 y 13. Suspensiones: fenómenos de flotación

Nota: en la formulación de una suspensión de estearato de magnesio en agua se observan fenómenos de flotación (aglomeración de partículas en la superficie del agua), debido a la falta de sustancias humectantes. Dichas sustancias (propilenglicol, glicerina, polietilenglicoles, Tweens, etc), facilitan la mojabilidad del material a suspender (en este caso el estearato de magnesio) en el agua, impidiendo los fenómenos de flotación.

contendrá la adecuada proporción de los activos prescritos, con el consiguiente fracaso terapéutico. La adición de adecuados agentes suspensorios soluciona este problema.

En las suspensiones formadas por emulsiones fluidas, geles fluidos y champúes deben establecerse los ensayos propios de estas formas farmacéuticas, además de los comentados anteriormente.

ENSAYOS DE SOLUCIONES

En los ensayos de soluciones se analiza el aspecto externo y el peso de la fórmula terminada descontando el envase.

Aspecto externo

Se deben verificar por observación directa las siguientes características: transparencia, ausencia de partículas en suspensión, ausencia de coloraciones y precipitaciones imprevistas al cabo de unos días. Por ejemplo, una solución de piritona sódica envasada en frasco transparente o translúcido puede colorear a las 24 horas por oxidación, debido a la acción de la luz. Una solución hidroalcohólica de acetato de cinc y eritromicina puede precipitar por formación de hidróxidos de cinc al cabo de unas horas. Acidificando a pH 6 se puede evitar dicha precipitación.

Peso de la fórmula terminada descontando el envase

Una alta desviación respecto al valor teórico puede indicar errores, tanto en el aspecto cuantitativo como cualitativo de la fórmula. □