

Sección Científica

La solubilización en farmacotecnia

Por JUAN JOSE OLIVERO (*)

1.1. VIA Y FARMACOTECNIA.

Las investigaciones en el campo de la química medicinal realizadas en los últimos decenios, tanto en el área de los compuestos naturales como en los sintéticos, han permitido disponer de un cúmulo de moléculas orgánicas, casi siempre de estructura compleja y dotadas de una actividad terapéutica tal que no sólo el lego califica como sorprendentes, sino que también lo hace el profesional que ha vivido otras épocas más crudas del arte de curar.

Tales nuevas moléculas dan origen a múltiples problemas farmacotécnicos, siempre ignorados por el gran público, y frecuentemente olvidados por el médico, pero cuya resolución constituye un punto clave para que el enfermo tenga acceso a los hallazgos científicos.

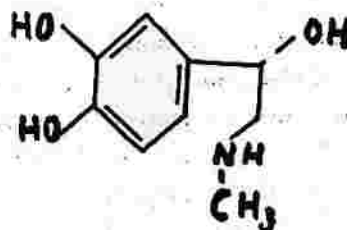
Y es esa resolución lo que constituye una de las más delicadas y honrosas responsabilidades del farmacéutico que, aceptando el reto, debe extremar todos sus recursos con el fin de presentar una preparación confeccionada en forma correcta, estable y con pleno valor terapéutico.

En última instancia, es la estructura química la que plantea los problemas farmacotécnicos. Las incompatibilidades, la estabilidad, la solubilidad de un nuevo com-

puesto dotado de acción terapéutica, dependen estrechamente de su estructura química. Ella impone no solamente el conjunto de procedimientos técnicos correctos para llegar a la forma farmacéutica, sino que marca incluso, la vía de administración.

Es así que a poco que analicemos algunos ejemplos, se verá claramente que es la estructura la que condiciona la vía y la farmacotecnia.

La epinefrina o adrenalina (Fig. 1) es



1

químicamente un derivado de orto difenol, y como tal fácilmente oxidable. La alquilación básica de ese o-difenol aumenta más aún la facilidad de oxidación, proceso éste que acarrea la pérdida de su actividad terapéutica. La vía enteral no es útil para este compuesto, pues es fácilmente inactivado en el tracto digestivo y sólo las dosis elevadas producen efectos típicos que, por otra parte, no son consistentes y dependen mucho de factores individuales. La estructura química condiciona pues la vía, obligatoriamente parenteral. Igualmente condiciona la farmacotecnia, que tratará de colocarse en las mejores condicio-

(*) Profesor Titular de Farmacotecnia, Facultad de Química, Montevideo, Uruguay.

Conferencia pronunciada en el Aula Magna de la Facultad de Odontología de Buenos Aires, en ocasión del homenaje al Prof. A. J. Bandoni; setiembre de 1963.

nes de inhibición de la oxidación del difenol (medio ácido, presencia de reductores o de inhibidores de oxidación, protección de la acción de la luz, etc.).

Otro ejemplo ilustrativo es la insulina, químicamente un polipéptico. Su estructura excluye la vía enteral, pues las enzimas la hidrolizan. En la vía parenteral debe utilizarse una solución de estabilidad razonable, es decir ácida, ya que la alcalinidad es de por sí hidrolizante de péptidos.

Tal acidez excluye la vía endovenosa, que por otra parte el farmacólogo proscribire igualmente. Si queremos hacer su efecto prolongado debemos formar un complejo de disociación lenta en que la insulina no sea inactivada. Protaminas y globinas son capaces de formar tal tipo de complejos con polipéptidos del tipo insulina. La facilidad de asociarse consigo misma a través de puentes metálicos conduce a las insulinas cinc de efecto retardado (polimerización).

Son numerosos los fármacos que se hallan en condiciones semejantes a los citados, y no insistiremos pues los ejemplos posibles son numerosísimos. En todos los casos es dable observar que la estructura química es la que condiciona la vía y la farmacotecnia, en tanto que la actividad terapéutica de una molécula influye mucho más modestamente sobre vía y técnica farmacéutica.

A menudo es una combinación de ambos factores, estructura y actividad, la que decide la vía, pero la técnica es marcada por la constitución química. Es así que al igual que en los ejemplos citados, hay necesidad frecuentemente de emplear la forma inyectable, o bien, como en el caso de la pediatría y geriatría, es imperioso el empleo de formas líquidas, de administración oral segura y aceptables por niños y ancianos. Es en tales casos que la técnica farmacéutica debe basarse en la estructura química como el único medio seguro para

solventar el problema de la vehiculización, que casi siempre se transforma en un problema de solubilización.

2.1. LA SOLUBILIZACION.

Al vehiculizar en forma líquida un medicamento es corriente que surjan dificultades para disolverlo, dificultades imputables unas veces a la inestabilidad en el vehículo elegido, y muchas otras veces a su escasa solubilidad. En esta oportunidad circunscribiremos el problema a este último caso.

Decían los antiguos que "corpora non agunt nisi soluta", aforismo que las modernas investigaciones de la biofísica no han hecho sino confirmar. Nuestra tarea de hoy ha de ser la de examinar los procedimientos que tiene el farmacéutico para disolver moléculas terapéuticas de por sí poco solubles, a fin de obtener formas líquidas, orales o inyectables, guiándose siempre por los datos estructurales.

2.2. El estudio de la solubilización en un medio líquido, de materiales de por sí poco o nada solubles en ese medio, se remonta a las primeras etapas de la química y se relaciona con la elaboración y empleo del jabón.

Es, sin embargo, durante el siglo pasado que se hicieron las contribuciones básicas a esta rama de la ciencia. Primero las observaciones en el campo de la química mineral: el yodo, insoluble en el agua, soluble en soluciones de yoduros; el cloruro de plata, insoluble en el agua, soluble en soluciones de ácido clorhídrico, etc., etc. El ulterior desarrollo de este tipo de observaciones condujo eventualmente a la química estructural y a las fructíferas teorías del enlace químico.

La química orgánica, por su parte, contribuyó con la observación de las particularidades de solubilidad que tenían las bases vegetales recién descubiertas, los alcaloides, dando a su vez gran impulso a la orgánica del nitrógeno y a la fitoquímica.

Por fin la bioquímica, el benjamín de nuestra familia, y para quien nada es imposible, fué mostrando en forma patente, el transporte en los medios biológicos, que son fundamentalmente acuosos, de materiales que en el tubo de ensayos decretamos como totalmente insolubles.

El farmacéutico, entre tanto, no sólo ha usufructuado estos hallazgos, él mismo ha aportado datos positivos, algunos de los cuales analizaremos.

Para solubilizar fármacos poco solubles se pueden seguir varios caminos. Ellos derivan de la alternativa posible:

- a) Modificar la molécula terapéutica.
- b) Modificar el solvente.

2.3. Modificación de la molécula terapéutica.

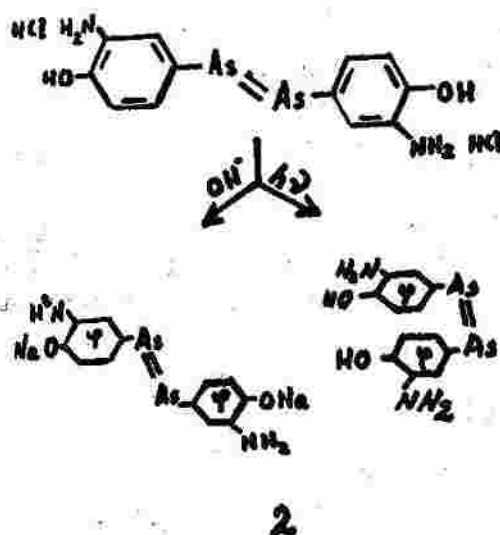
Para solubilizar modificando la molécula terapéutica, el procedimiento es introducir en ella restos liótropos. Este método es general, y se encuentran numerosos ejemplos de su aplicación en química medicinal. Dado que comúnmente el solvente es el agua o disoluciones principalmente acuosas, la técnica consiste en hacer de una molécula apolar, otra polar que tengan las mismas cualidades terapéuticas.

Los ejemplos más sencillos los tenemos en aquellos casos de moléculas que poseen ya grupos salificables. Podemos aprovechar esa circunstancia para hacerlos liófilos. Así, las bases de alcalóides (estricnina, cocaína, narcotina, etc.) son poco solubles en el agua, por tanto basta preparar la sal de amina para disolverlas. Corrientemente se obtiene ya la sal cristalizada, pero en ocasiones (epinefrina, reserpina), se disuelve la base en soluciones ácidas.

No siempre la salificación transcurre sin eventos, la estabilidad, que ya vimos es también función de la estructura, puede a veces jugar una mala pasada si no estamos alertas.

Hay un antecedente histórico de inte-

rés al respecto, y es el "salvarsán". Es relativamente estable sólo como clorhidrato, y se presentaba al estado seco. Para inyectarlo se añadía una solución de hidróxido de sodio, obteniéndose el fenolato soluble, en el momento (ver fig. 2).



La secuencia de reacciones es de interés aun hoy por los problemas de relación entre actividad y estructura: ya Ehrlich había señalado que no debía hacerse una solución concentrada, que además convenía dejarla un rato después de añadir la soda, manteniéndola entre tanto al abrigo del aire y la luz. Estas precauciones quedaban a cuidado de quien inyectaba el salvarsán, en una época en que aún se iba algo a ciegas en materia de inyectables, y más en este caso en que se manejaba un medicamento de toxicidad potencial. Es así que se suscitaron en todos los medios clínicos de la época, accidentes más o menos graves, aún fatales, y que constituían el espectro permanente del uso del salvarsán.

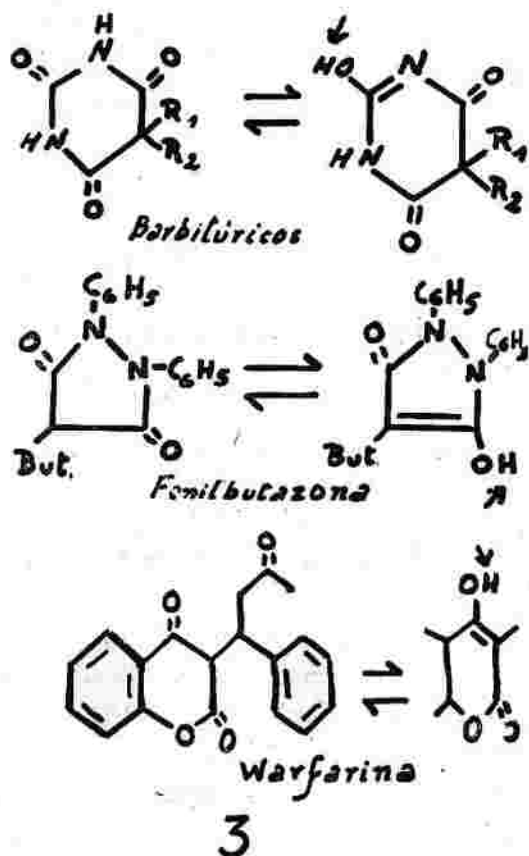
Hoy, el problema ya superado, deja notables enseñanzas: el fenol libre es insoluble e inestable; el diclorhidrato es estable con ciertas precauciones, pero por su acidez no es posible inyectarlo por vía intravenosa. Al añadir el NaOH se forma el fenolato trans que es el activo. Si la luz actúa sobre esta solución, transfor-

ma el fenolato trans en cis, y se da la circunstancia que el salvarsán cis es sumamente tóxico. La observación que las soluciones debían ser diluídas y dejarse en reposo un rato, deriva del hecho estructural que en las soluciones recién hechas, y concentradas, el salvarsán micela, dando macromoléculas tóxicas (puente H con uno de los As). La dilución o la solubilización completa por acción de un corto tiempo de estacionamiento permiten la despolimerización a un salvarsán trans, activo.

No debemos, pues, perder de vista las modificaciones estructurales producidas en este tipo de salificación. Si no existe tal problema, el método rinde notorios servicios. Es así que la salificación puede hacerse aprovechando:

2.4. Ceto-enoles: (Ver Fig. 3).

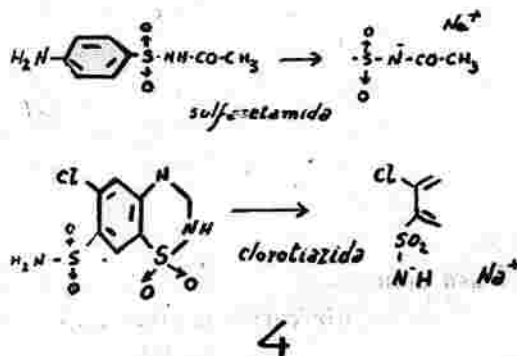
- Barbitúricos sal sódica
- Fenilbutazona sal sódica



3

2.5. Grupos ácidos: (Fig. 4).

- Sulfonamidas (sal sódica).
- Acetisalicílico (sal cálcica - Aspirina soluble).
- P-aminosalicílico (sal sódica, K, Ca, etc.).
- Clorotiazida (sal sódica).



4

2.6. Grupos básicos.

2.6.1. Con los trabajos de Pelletier y Caventou sobre solubilización de la quinina, se abrió una senda fecunda para poder disolver medicamentos de naturaleza básica vía sus sales estables. A principios de siglo, Einhorn introdujo el llamado principio de la alquilación básica, consistente en añadir una porción alcalina a un resto arílico. El paradigma del principio fué la procaína, y tras ella han sido inúmeros los ejemplos de fármacos del sistema nervioso vegetativo, anestésicos locales, antihistamínicos y psicofármacos que se han preparado sobre la base de la alquilación básica. El preparado resultante se solubiliza vía su sal de amina, en general clorhidrato, sulfato, etcétera.

Ocasionalmente se utilizan otros ácidos, como el tartárico, cítrico, fumárico, málico, glucónico, fosfórico, isetiónico, etandisulfónico, canforsulfónico, pamoico, etc., etc. Se piensa a menudo que el ácido salificante no tiene mayor influencia en la actividad terapéutica, y la elección se hace, por lo general, ateniéndose a razones de estabilidad (sal poco higroscópica, fácilmente soluble, etc.). Pese a ello, hay evidencias que no es así, y solamente recordaremos los trabajos de la escuela de Regnier sobre la importan-

QUIMIOTERAPIA DE LA TUBERCULOSIS DE MAYOR EXITO PRESENTE

ISOXYL

(4-4' diisoamiloxitiocarbanilida)



Bruselas - Bélgica

PARA EL TRATAMIENTO DE
APERTURA EN ASOCIACION
CON ISONIACIDA O
ESTREPTOMICINA.

PARA LAS FORMAS CRONICAS
RESISTENTES EN COMBINACION
CON ANTIBACILARES DE
SEGUNDA LINEA.



Envases de 50,
100 y 250 comprimidos
de 0,5 g

LITERATURA A DISPOSICION DE LOS PROFESIONALES MEDICOS

TOLERANCIA PERFECTA
EXENTO DE TOXICIDAD
POSOLOGIA REDUCIDA
ACTIVIDAD SUPERIOR SIN
RESISTENCIA CRUZADA A
OTROS ANTIBACILARES

LABORATORIOS

PIERRE BARDIN



S.A.C.

Junín 508 Buenos Aires

DPTO. PROPAGANDA MEDICA TEL. 49-0969

COMUNICADO

Para facilitar el uso de nuestras Vacunas

DIFILAX y **TRIFILAX**

en las
REVACUNACIONES

ofrecemos a los Señores Médicos los

Nuevos envases
de

1 **cm³**

DIFILAX * DOBLE VACUNA
Antidiférica - Antitetánica

TRIFILAX ** TRIPLE VACUNA
Antidiférica - Antitetánica - Anticoqueluchosa

* Al público \$ 77.-

** Al público \$ 83.-

Son especialidades de un Instituto especializado.

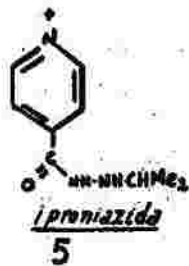
Dispenit

S.A.I.C.A.I. y F.

Ituzaingó 1010 - Buenos Aires

cia del ácido salificante en la actividad terapéutica.

2.6.2. En ocasiones, la basicidad no es evidente al examen descuidado de la estructura, y es el caso de los heterociclos nitrogenados, piridinas, piperidinas, piridazinas, diazinas, pirazinas, etc., etc., sin nombrar siquiera los núcleos condensados (quinolinas, iso, fenotiazinas...), en que el N del núcleo es capaz de salificación y por esa vía se solubiliza toda la molécula. Varias vitaminas del grupo B caen en esta categoría; la iproniazida, un eutímico y defatigante, se disuelve bien usando soluciones de ácido fosfórico (Fig. 5). La nicketamida, si bien es



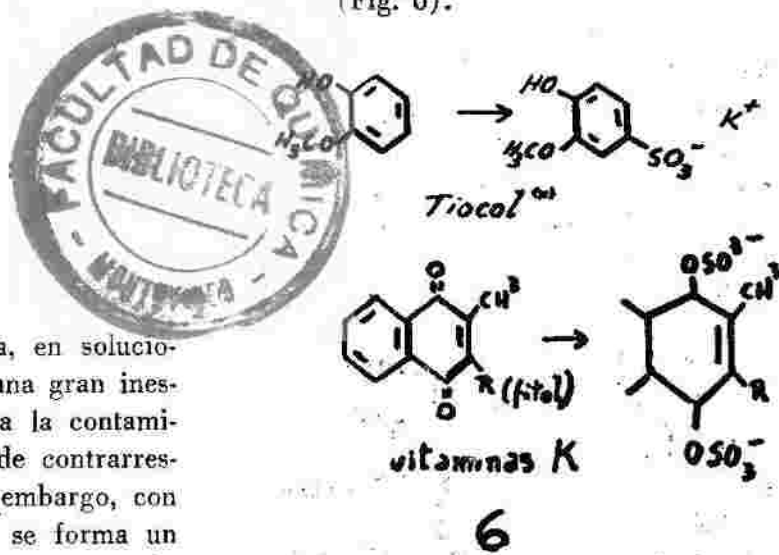
soluble en el agua, presenta, en soluciones destinadas al uso oral, una gran inestabilidad, y una tendencia a la contaminación con hongos, difícil de contrarrestar con conservadores; sin embargo, con el empleo de ácido láctico, se forma un lactato estable, y resistente a la proliferación fúngica. Muchos ejemplos se podrían poner para ilustrar este aspecto de nuestra cuestión; es decir, que la presencia de un grupo salificable en la molécula es una pista fructífera para disolver medicamentos en medios acuosos. Baste con los ejemplos citados, quedando únicamente por advertir que la solubilización por este método puede suscitar problemas farmacotécnicos adicionales, relacionados especialmente con la posible descomposición, sea autocatalítica, sea por acción del hidróxilo o hidroxonio que ha polarizado la molécula, sea por la acción de la tem-

peratura para esterilizar, en el caso de inyectables.

2.6.3. Existen otros casos en que la molécula terapéutica original carece de un grupo salificable. En tal caso es a menudo posible introducirlo ex profeso. Ello implica una nueva síntesis, y lo que es más importante, la averiguación de que la nueva molécula posee las cualidades terapéuticas del producto original.

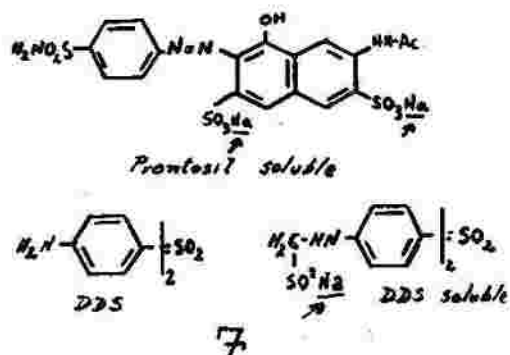
Muy socorrido es el grupo sulfónico:

- el guayacol, poco soluble, es transformado en tiocol, de fácil disolución (Fig. 6).
- la menadiona, de acción vitamínica K, da el éster disulfúrico, cuya sal potásica es soluble en el agua (Fig. 6).



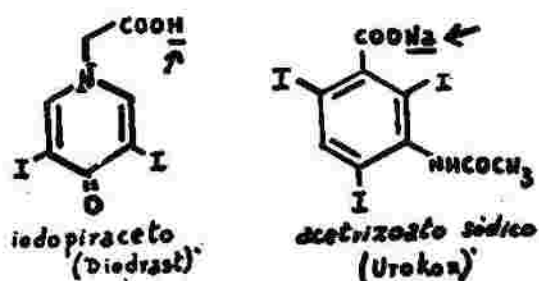
Ocasionalmente, la introducción del resto sulfónico es más elaborada. Así, para obtener el Prontosil soluble se usó la ruta diazoico-copulación con derivado naftalendisulfónico (ver Fig. 7). El producto resultante es muy soluble en el agua, de reacción neutra, y en nuestro medio se usa en forma de solución acuosa en aerosol para combatir la microflora asmógena. La DDS, diaminodifenilsufona, medicamento antileproso, reaccionando con rongalita, da el disulfoxilato en los grupos amino (Fig. 7), siendo este derivado soluble en el agua y apto para empleo

inyectable. En general el resto sulfónico es interesante por ser los arilsulfónicos ácidos fuertes, y sus sales por tanto serán



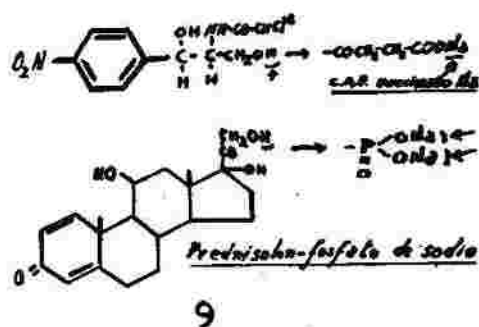
neutras en solución, indiferentes a la precipitación por el carbónico del aire, plaga frecuente en los laboratorios de inyectables. Por encima de todo, los derivados sulfónicos mantienen la actividad terapéutica de la molécula de origen.

Igualmente se puede introducir un *resto carboxilo*. Esta introducción puede hacerse directamente en la molécula, como es el caso de numerosos agentes radiopacos yodados: Diodrast, Urokón, Colegrafina, etc. (Fig. 8), que se deben ad-



ministrar en soluciones acuosas concentradas. Se emplean ya sea sales sódicas, ya sales de aminas simples.

Restos ácidos pueden ser introducidos de manera elegante aprovechando un hidróxilo esterificable. La esterificación se cumple con un poliácido mineral u orgánico, al cual le quedará aún acidez libre como para formar el dipolo soluble. Esta técnica se ha hecho moda en los últimos 10 años (ver Fig. 9). Es así que el clo-



ranfenicol es transformado en el monoéster succínico, mal llamado "succinato de cloranfenicol", ya que no es una sal. El otro carboxilo que queda libre es salificable, dando la sal sódica, soluble en el agua, y apta para inyección parenteral. Este ejemplo es sugestivo, pues la nueva molécula engendrada tiene propiedades algo diferentes a la original. No tiene de por sí cualidad antibiótica, la cual recupera cuando es hidrolizada in vivo por esterazas específicas, que liberan el cloranfenicol alcohol, que es el dotado de propiedades antibacterianas. Los esteroides (prednisonas, hidroxidiona — un anestésico basal — etc.) se solubilizan vía succinilderivado (ver Fig. 9). También puede emplearse el ácido fosfórico, caso de prednisonas, riboflavina, etc.

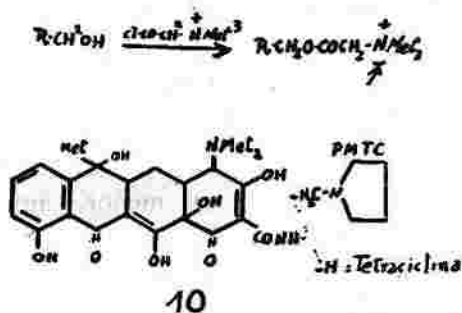
También acá, puede suceder, como en el caso del ftalil y del succinilsulfatiazol, que la nueva molécula tenga cualidades terapéuticas algo diferentes a las de la molécula original.

Aunque no tan corriente, también se acude a veces a *restos básicos*. Así, los compuesto con hidróxilo libre pueden combinarse con betaína, dando un nuevo derivado salificable con ácidos minerales. Se solubiliza así el terpinol en agua, por ej., (Fig. 10) y la técnica se ha aplicado ocasionalmente a los esteroides. El resto básico puede introducirse en forma de un anillo nitrogenado. Ejemplo típico es la pirrolidinmetiltetraciclina. Es sabido que las tetraciclinas, usadas en general como clorhidratos solubles, experimentan en medio acuoso una hidrólisis que rinde, a

las pocas horas de efectuada la disolución, la base, muy poco soluble, y ácido clorhídrico, altamente irritante. Este fenómeno de retrogradación, como veremos más adelante, puede ser evitado vía complejo metálico, pero lo que permanece es la alta acidez de las soluciones de inyectables de tetraciclina (cloro, oxi y tetraciclina misma).

Esa acidez obliga a diluir innecesariamente en volúmenes grandes de líquido de perfusión, las inyecciones intravenosas.

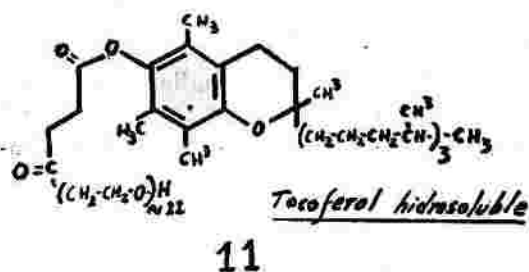
El problema radica en la estructura misma de estos naftacenos (Fig. 10).



La molécula es grande, y de débil basicidad. Tiende por tanto a la hidrólisis, micelando fácilmente la base hidrolizada a polímero poco soluble. Un método elegante, de reciente aplicación, es aumentar la basicidad del resto amida, uniéndolo a una cadena pirrolidinmetil, con lo cual se obtiene una nueva molécula, cuyos clorhidratos no son más de hidrólisis ácida y por lo tanto permite la inyección parenteral en volúmenes líquidos reducidos y sin mortificación tisular. La retrogradación, e insolubilización ulterior quedan así evitadas al mismo tiempo.

En todos los casos anteriores la introducción de radicales tenía como fin formar un dipolo, soluble en el agua. Es posible introducir otros restos, que polaricen por inducción. Esta es una técnica que la naturaleza usa a menudo. Las agliconas de numerosos glucósidos son poco solubles, pero los glucósidos en sí, por la introducción de restos óxidos, son mucho

más solubles. Esta técnica se emplea ocasionalmente, y así existen el diglucósido y el digalactósido de la diaminodifenilsulfona ya mencionada, el maltósido de la desoxicorticosterona (D. O. C.). Se ha propuesto un método mixto, la de esterificación con polioxi-etilenglicoles, ya sea directamente ya sea vía éster de ácido. Es así que la vitamina E, típica liposoluble, se transforma en la tocoferilpolietilenglicol 1.000 succinato (Fig. 11), soluble en



agua y de reacción neutra (dipolo inducido).

2.7. Modificación del solvente.

La otra alternativa al problema de la solubilización era la modificación del solvente, a realizar toda vez que no es posible o no es deseable la modificación de la molécula terapéutica.

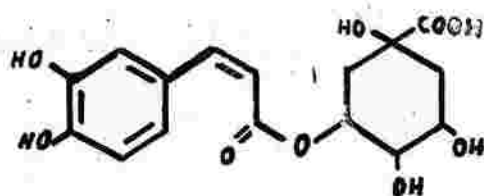
Podemos seguir varios caminos: emplear un solvente acuoso, en el cual se añadieron solutos coadyuvantes de la disolución; es un camino, otro es el de emplear vehículos parcialmente acuosos (mezclas de solventes), y una tercera ruta es la de utilizar solventes no acuosos, último reducto en que nos refugiamos cuando el fármaco no se disuelve por ninguno de los otros métodos.

No vamos a examinar el problema de la modificación del solvente desde el punto de vista de la teoría de las disoluciones, sino que nos ceñiremos exclusivamente a los datos de interés farmacotécnico. Para evitar todo equívoco diremos que un determinado fármaco se disuelve en un vehículo o solvente dado siempre que se produzca su dispersión, sin reacción quími-

ca, en el medio líquido, simple o complejo, con formación de una fase líquida, homogénea y transparente.

2.7.1. Solvente acuoso.

Es posible modificar la naturaleza solvente del agua frente a diversos materiales poco solubles en ella, disolviendo previamente un material de por sí muy soluble, y que sea capaz de formar *compuestos de asociación* con el fármaco poco hidrosoluble. Fué el farmacéutico Tanret quien observó que la cafeína se halla solubilizada en la naturaleza por el ácido clorogénico (Fig. 12). Es esta la observación básica



ácido clorogénico

12

sobre los compuestos complejos de asociación. Tuvo la idea de estudiar ácidos arílicos más sencillos, y como resultado de tales estudios, ya a principios del siglo aparecieron en las farmacoformas el benzoato y salicilato de sodio en solución para disolver la cafeína (inyectables de cafeína), y poco después la urea y el uretano para provocar la disolución en agua de la quinina.

El fenómeno fué estudiado por Neuberg, quien lo llamó hidrotropía. Hidrotropía es el fenómeno por el cual una sustancia hidrosoluble es capaz, en soluciones concentradas, de disolver materiales de por sí poco solubles en agua. Ese autor investigó el efecto hidrotropico de las soluciones de salicilato y benzoato de hasta un 40 %, sobre el alcohol amílico, la anilina y el tolueno, que entran así en solución acuosa. Es lógico pensar que la fisico-química de las soluciones varía mucho con tan

elevadas concentraciones respecto a lo que conocemos de las soluciones diluidas. Muchas veces, en tales sistemas, el agua es un componente más, y no es raro hallar casos en que tal agua representa menos del 50 % del sistema. En distintas oportunidades hemos publicado nuestra contribución a la hidrotropía en Farmacia, y encañecemos a ustedes el método, pues es absolutamente general. Como la facultad de formar complejos de asociación es más pronunciada en unos materiales que en otros, en algunos casos se debe utilizar concentraciones discretas de solubilizante, en tanto que en otros casos se deberán emplear otras mucho mayores.

En el caso de los xánticos se necesitan grandes cantidades relativas de salicilato o benzoato (Codex: 35 % de benzoato de sodio para 25 % de cafeína, típico caso en que el agua está en menor cantidad que los solutos). Estos mismos xánticos necesitan cantidades mucho menores de etilendiamina o metilglucosamina para disolverse en concentraciones terapéuticamente útiles.

Desde el punto de vista teórico se discute si en unos casos hay formación de sales (etilendiamina) y si en otros hay asociación (unión por H puente) o formación de genuinos complejos. Hasta ahora los especialistas en fisico-química de soluciones no han dado una pauta general y el problema está en el estado de casuística por el momento. Ello no obsta para que sea tentado, a veces por el camino empírico del ensayo y error, como solución farmacéutica para muchos problemas de este tipo. Los ejemplos que hay son innúmeros, y sólo a título de ilustración veremos algunos, especialmente en terrenos en los cuales hemos hecho aportes personales.

Las sustancias que más se ha intentado disolver por estos métodos, son los xánticos, los barbitúricos y la riboflavina, sustancia ésta que pese a revistar entre



CORDOBA 2011

T. E. 80 - 5902

Buenos Aires

IMPORTADORES - FABRICANTES - EXPORTADORES
MAYORISTAS - MINORISTAS

INSTRUMENTAL QUIRURGICO

Instrumental y Productos Odontológicos

SUTURAS: seda trenzada - Nylon monofilamento y multi-
filamento - Catgut - Alambre de acero inoxidable.

SONDAS: Foley U.S.A. - Miller Abbott - Pezzer - Nelaton -
Wagenstein - Bequille - Malecot - Pousson - Cantor - Etc.

ESTUFAS para esterilización - Autoclaves.

CAJAS Y TAMBORES de bronce niquelado.

AGUJAS Hipodérmicas - Jeringas hipodérmicas.

GUARDAPOLVOS - CHAQUETAS - DELANTALES
MUEBLES ASEPTICOS
CONSULTORIOS MEDICOS

DESCUENTOS ESPECIALES PARA FARMACIAS

H. ESCALANTE

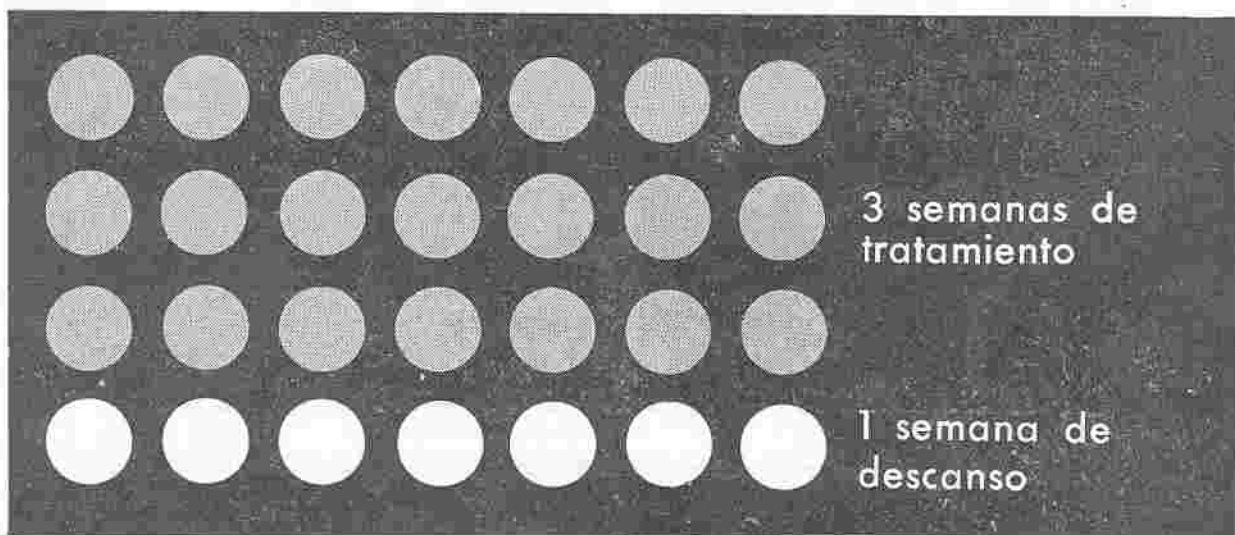
CORDOBA 2011 — T. E. 80 - 5902 — BUENOS AIRES

Anovlar 21

21 grageas para
21 días de
tratamiento

Regulador oral
de la fertilidad

más sencillo
más cómodo
más seguro



3 semanas de
tratamiento

1 semana de
descanso

las vitaminas hidrosolubles, lo es en escasa proporción (aprox. 0,01 %).

Para los xánticos se han utilizado las ya mencionadas sales de ácidos orgánicos (benzoato, salicilato y mandelato de sodio; salicilato y benzoato de amonio), así como también bases orgánicas (etilenodiamina, piperazina, dietanolamina, trietanolamina, N-metilbenzamida, niquetamida, etcétera). En los últimos diez años se ha dedicado mucho trabajo teórico a los xánticos, en especial la escuela norteamericana, en un intento de aclarar los mecanismos físico-químicos involucrados.

En el caso de los barbitúricos el problema cobra un interés especial, pues si bien los ácidos (pseudo) libres son poco solubles en agua, las sales de enol, según vimos antes, son solubles. Para el caso de aquellos se empleará la hidrotropía, y para éstas el agua. Pero surge acá otro problema adicional, al cual ya nos referimos de manera general, y es la estabilidad de las soluciones acuosas de los barbitúricos, propensas a descomponerse. Son varias las sustancias hidrotropizantes que han probado ser además estabilizantes de las soluciones acuosas (hidrato de amileno, uretanos, N-metilacetamida, N-dietilacetamida, antipirina, urea, etc.). Con algunos de estos materiales es posible preparar soluciones acuosas, ya sea del barbitúrico libre o de su enol sódico, prontas para el uso inyectable, y de estabilidad tal que soportan bien, sin hidrólisis, la esterilización térmica.

Para la riboflavina se han empleado sustancias tales como nicotinamida, triptofano, piperazina, gentisamidas, urea, salicilato de sodio, hace ya unos años hemos propuesto incluso guayacolato de glicerilo, etc., etc. Ya hemos señalado para la riboflavina, la posibilidad de solubilizarla vía esterificación fosfórica, y en la actualidad los problemas difíciles de incompatibilidad de la B₂ suelen encararse vía riboflavinfosfato de sodio.

Hemos elegido estas tres categorías de sustancias (xánticos, barbitúricos y riboflavina) por ser paradigmas de medicamentos de disolución acuosa dificultosa, pero no mucho, por los medios que brinda la hidrotropía. Existen otros casos de resolución algo más dificultosa. En oportunidad comunicamos la disolución del knellin, medicamento que en su momento de boga se exigió como inyectable acuoso, siendo que es de escasa hidrosolubilidad.

Como señaláramos entonces, se logra la disolución ya sea por combinación del sistema ácido p-aminobenzoico-uretano-propilenglicol, ya sea por medio del sistema alcohol bencílico-sacarina-propilenglicol. Constituye un excelente ejemplo de medicamento de disolución dificultosa que exige energicos hidrotropizantes.

Más recientemente hemos abordado el problema de las tetraciclinas, problema cuya naturaleza hemos esbozado más arriba. La disolución en agua del clorhidrato de cualquier tetraciclina se acompañaba de una hidrólisis rápida que libera base poco soluble (fenómeno de retrogradación). Al poco rato la disolución acuosa se enturbia. Existe interés en evitar el depósito inyectable de la base insolubilizada, pues aparte de los problemas de resorción, esta base es un polifenol y por ende cáustico de por sí. Originalmente se describieron los complejos con haluros de magnesio y calcio. La solución farmacotécnica más corriente consiste en añadir cloruro de magnesio anhidro al polvo seco de clorh. de tetraciclina.

Al efectuar la disolución, la base que se libera es quelada por el Mg, dando un complejo soluble en agua. Investigando más a fondo el problema logramos averiguar que el complejo fenol-Mg se forma no sólo con el haluro, difícil de preparar e hidrosκόpico, sino que se forma con todas las sales de Mg, sien-

do las orgánicas especialmente aptas para la estabilización y disolución.

En éste, como en todos los otros casos, se impone el estudio experimental de la compatibilidad farmacéutica, la tolerancia local y general del medicamento solubilizado según una determinada formulación, y sobre todo los ensayos de toxicidad local y general, tanto aguda como crónica. Los roedores son excelentes para este tipo de ensayos.

Podría pensarse que la hidrotropía como método de disolución es algo artificial y muy alejado de las condiciones biofísicas que reinan en los medios celulares. Hay muchos indicios de que no es así. Por lo pronto hay muchas especies químicas biológicas que tienen cualidades hidrotropas excelentes. Así las soluciones acuosas de desoxirribonucleatos disuelven muchas aminas aromáticas, e incluso hidrocarburos, aún los cancerígenos. La edestina, una globulina, es capaz de disolver en agua cinco mil moléculas del hidrocarburo pentano por cada molécula de proteína. El mismo Neuberg, más recientemente, ha evidenciado que el ATP, muchos fermentos, y los citados ácidos nucleicos, tienen propiedades hidrotropas frente a un sinnúmero de productos tanto minerales como orgánicos.

2.7.2. Una posibilidad adicional para disolver por asociación, además de la hidrotropía, lo brinda el empleo de materiales que sean capaces de disolverse en el agua, pero que, a altas concentraciones formen micelas coloidales.

El terreno más estudiado en este sentido es el llamado fenómeno del ácido coleico, o de Wieland-Sorge.

Estos autores observaron, hacia 1916, que los ácidos biliares, notoriamente el ácido desoxicólico, eran capaces de disolver numerosas sustancias de por sí insolubles en el agua. Siendo los ácidos biliares usados también insolubles ellos mismos, se emplearon, y se emplean, sus sa-

les sódicas, muy solubles. Se puede disolver así en el agua, los ácidos esteárico, oleico, hidrocarburos, etc. El complejo de asociación resultante (1 mol de producto disuelto por 6-8 moles de ácido desoxicólico), se denomina ácido coleico o coleínico.

Se ha empleado ocasionalmente este fenómeno para disolver alcanfor, quinina, benzaldehído, etc. Se diferencia fundamentalmente de la hidrotropía en que en ésta, la concentración de los materiales solubilizantes es alta, en tanto que en el fenómeno de Wieland-Sorge es baja.

Se acepta actualmente que estos hechos son generales, y que prácticamente todo compuesto poco soluble puede ser vehiculado por este procedimiento. El compuesto insoluble es absorbido, o adsorbido, según sea el caso particular, en la micela del tensioactivo, que actúa como intermediario solubilizante.

Es necesario que el material solubilizante sea tensioactivo, anfipático, soluble en agua y capaz de micelar por encima de determinada concentración.

Las micelas finales quedan formadas por el solubilizante atrapando la sustancia solubilizada, tipo micela salchicha de Debye (Fig. 13). La parte externa está constituida por el ácido biliar.

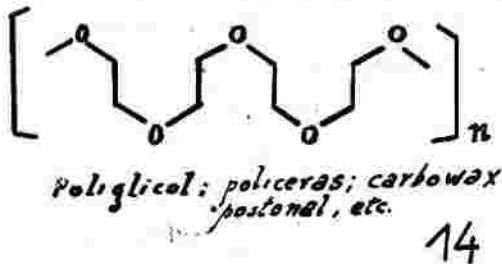


13

Como decíamos, el fenómeno es general, válido para jabones, etc., y típico de toda sustancia tensioactiva. Es por este camino que se han introducido en Farmacia algunas sustancias de actividad superficial, no ionógenas, pero sí anfipáticas, es decir, poseyendo en su estructura

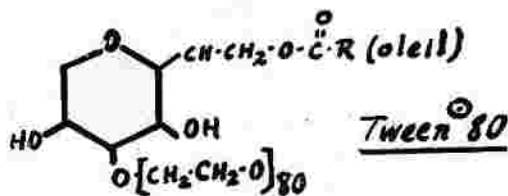
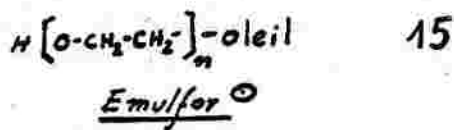
átomos o agrupaciones atómicas liófilas y también otras liófilas.

La más sencilla de todas es el polioxietilenglicol (Fig. 14) producto de petroquí-



mica y polimerizable a voluntad. Los distintos grados de polimerización dan materiales de variadas aptitudes farmacéuticas, y en los últimos quince años se han difundido ampliamente. Tienen la ventaja de ser solubles, y fácilmente miscibles con flúidos orgánicos. Se utilizan en general en soluciones de concentración mediana, y en especial, para los fines de solubilización, se acude al POEG 300, muy difundido para reserpina, barb. túricos, etc.

Un refinamiento de estructura, y una ampliación de aplicaciones, consiste en esterificar un extremo con un ácido graso, se originan así los llamados emulfores. La introducción en la molécula de una cadena apolar larga, y susceptible de conferir caracteres de micela espiral o de micela salchicha al solubilizante, ha permitido "solubilizar" en agua materiales típicamente lipídicos, incluyendo las vitaminas llamadas liposolubles.



Entre este tipo de "solubilizantes" en los últimos años se ha popularizado el tipo

polisorbato 80 de la USP, conocido como Twen (m.r.). Desde el punto de vista físico-químico el principio es el mismo: se ha anclado a un anillo hidrófilo (sorbitano) una cadena lipófila a la manera de los emulfores, y por otro lado otra hidrófila (Fig. 15). La descriptiva y usos de estos materiales ya ha sido abordados desde estas mismas páginas en otras oportunidades, por lo cual no nos ocuparemos sino de señalar que pese a tener concentración micelar crítica, de solubilizar por asociación coloidal como los casos anteriores, las disoluciones acuosas obtenidas son genuinos coloides, cuyo índice de refracción para la parte dispersada es igual a la fase dispersante, dando la apariencia de genuinas soluciones, y encarándose dentro de la definición farmacéutica de solución que dimos al principio.

Queremos recalcar que para disolver un medicamento no hay que conformarse con el simplista criterio de utilizar uno solo de los procedimientos señalados, o tan solo un tipo de solubilizante. Sucede a veces que empleando un material que actúe por asociación micelar, se puede disolver una cantidad discreta de fármaco. Es regla que utilizando algún hidrotropizante auxiliar, puede lograrse una genuina sinergia entre ambos, aumentando mucho la cantidad de medicamento disuelto, y lográndose así la concentración terapéutica requerida para la forma farmacéutica final.

Esos casos representan un ejemplo de interacción entre solubilizantes. El segundo hidrotropizante actúa a menudo modificando la configuración estérica de la micela, dando así cabida a un mayor número de micelas solubilizantes (Fig. 16).

3.1. Una última posibilidad de disolver, nos la brinda el empleo de vehículos no acuosos, pero para no fatigar a Uds. es tema que abordaremos en otra oportunidad.

Queremos señalar, eso sí, que el empleo

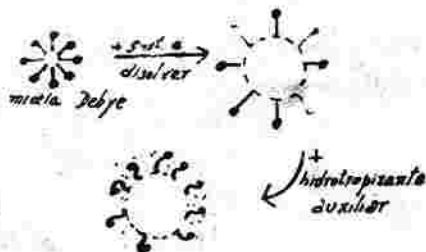
PARA LOS NIÑOS

Mejoral
PARA NIÑOS
AROMATIZADO
(aspirina pura con sabor a vainilla)

SUAVE!
AGRADABLE!

Fácil de dar - Fácil de dosificar

de solventes no acuosos debe regirse por la misma sistemática señalada para el agua, y allí también se puede hablar de modificación de la molécula terapéutica y de modificación del solvente por adición de solvotropizantes (homólogos de los hidrotropizantes).



La disolución, en fin, ateniéndonos a aquello de que los cuerpos no actúan si no están disueltos, representa todo un símbolo de la actividad farmacéutica, en que el trabajo y el ingenio del técnico convergen en preparados disueltos, siempre prontos para actuar sin vacilaciones y de acuerdo a las expectativas, a veces patéticas, que rodean la aplicación y actividad de los medicamentos.

4.1. REFERENCIAS

ARTÍCULOS GENERALES.

- Lachaux, M. M.* — Solvants non aqueux injectables. (Trata especialmente de hidrotropía, contrariamente al título), en Journées Pharmaceutiques Françaises. Conférences de la Société de Technique Pharmaceutique; París. 1951.
- Laing Mc Bain, M. E. and Hutchinson, E.* — Solubilization and related phenomena. Academic Press, 1955.
- Marini-Bettolo, G. B.* — Métodos modernos de solubilización de medicamentos orgánicos. Anal. Asoc. Quím. y Farm. (Uruguay); 1948, 50, 1-17.
- Olivero, J. J.* — La hidrotropización en tecnología farmacéutica; Ind. Farm. y Bioq. (Uruguay), 1960, 1, 1-18.
- Ullmann, E.* — Löslichkeit und Lösungsvermögen bipolaren Verbindungen.; Arzneimittel Forschung, 1955, 5, 502-505.