



AREA TÉCNICA FARMACÉUTICA



ASIGNATURA: TECNOLOGÍA FARMACÉUTICA

MATERIAL TEÓRICO-PRÁCTICO PARA ESTUDIANTES
2026

TRABAJO PRÁCTICO Nº 2

Elaboración y compaginación: Dra. Ma. Gabriela Barrera – Dra. Agustina García – Dra. Daniela Marinelich

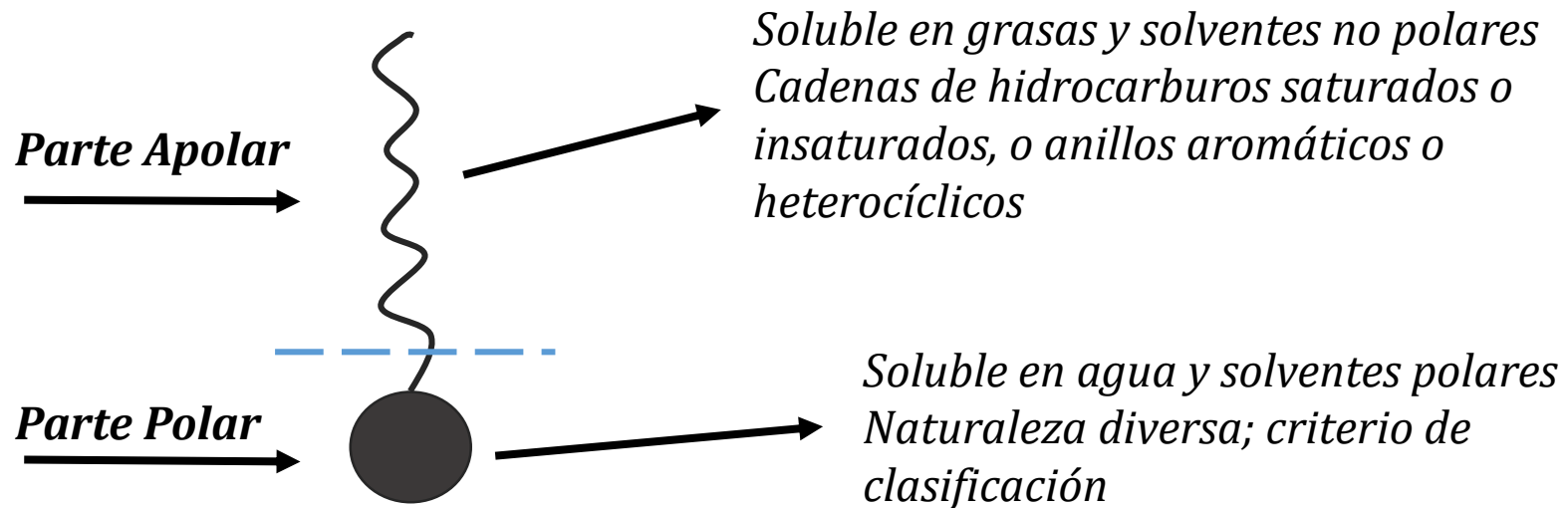
TRABAJO PRÁCTICO N° 2

HIDROSOLUBILIZACIÓN DE IFAS POCO SOLUBLES (II)

SISTEMAS COLOIDALES

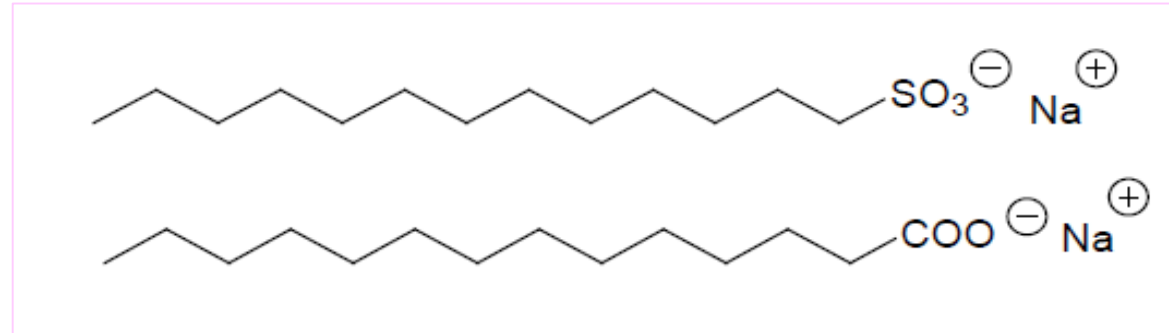
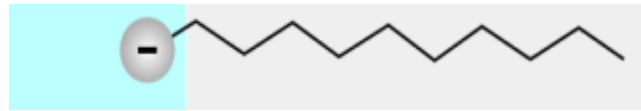
HIDROSOLUBILIZACION MICELAR POR AGENTES TENSOACTIVOS

La solubilidad de un fármaco poco soluble en agua puede mejorar por agregado de agentes tensoactivos (surfactantes, anfífilos, anfipáticos)

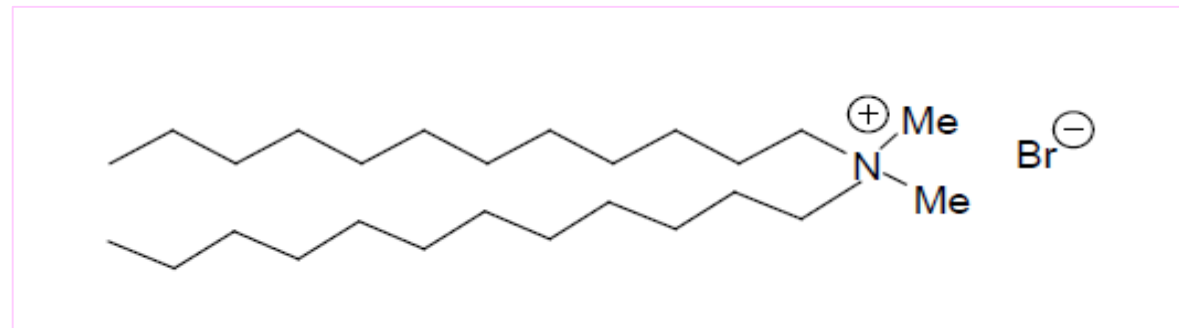
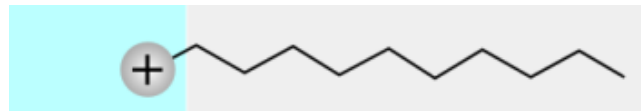


Agentes tensoactivos - Clasificación

Aniónicos

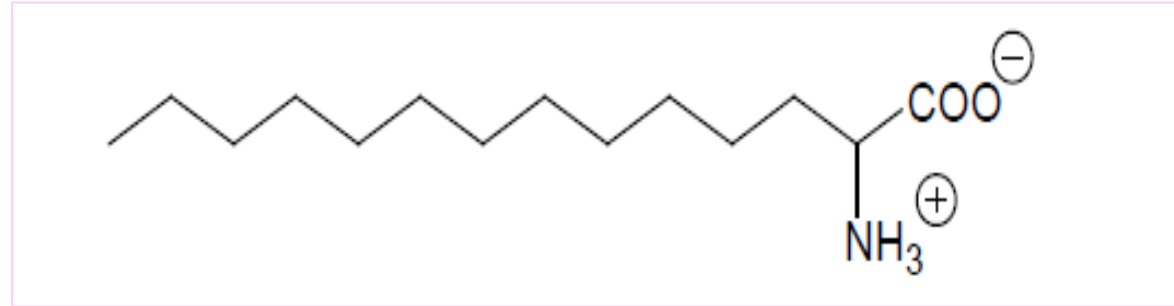
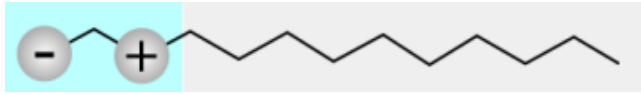


Catiónicos

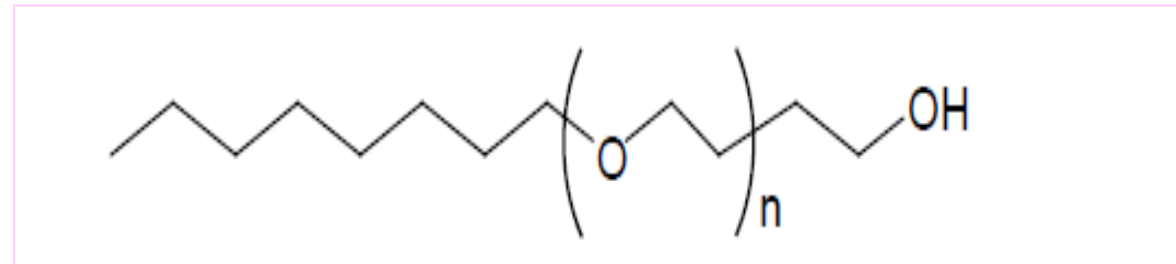
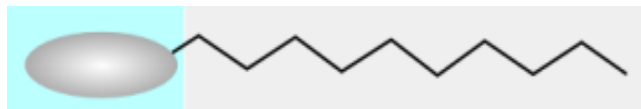


Agentes tensoactivos - Clasificación

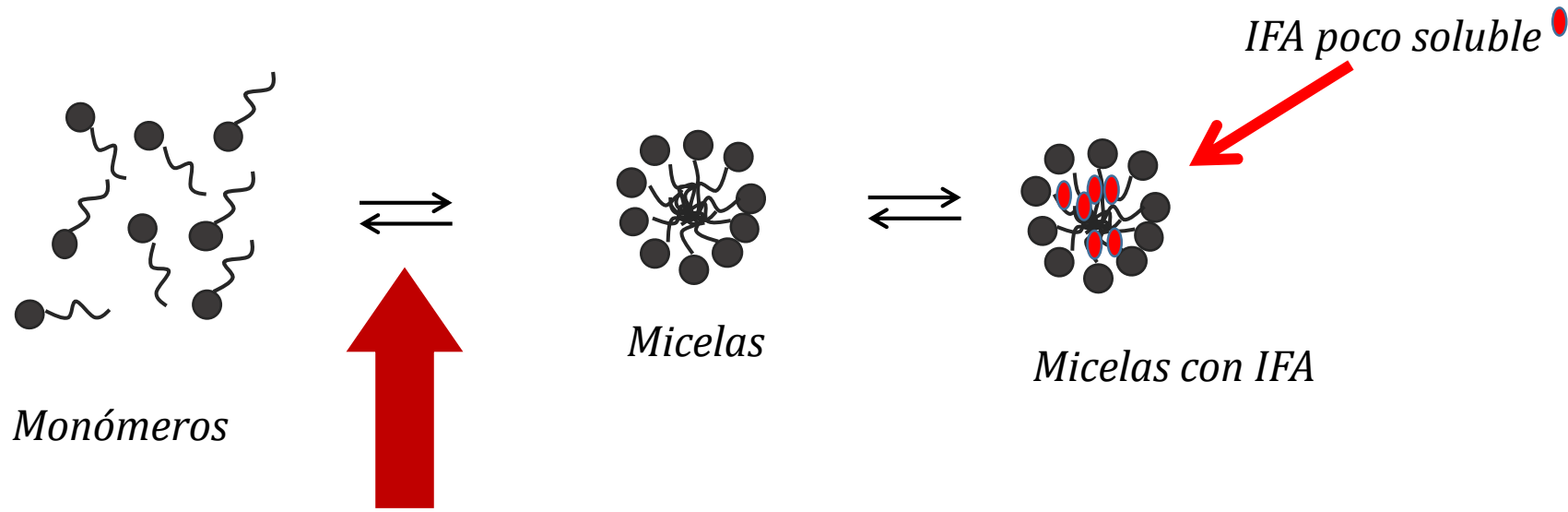
Anfóteros



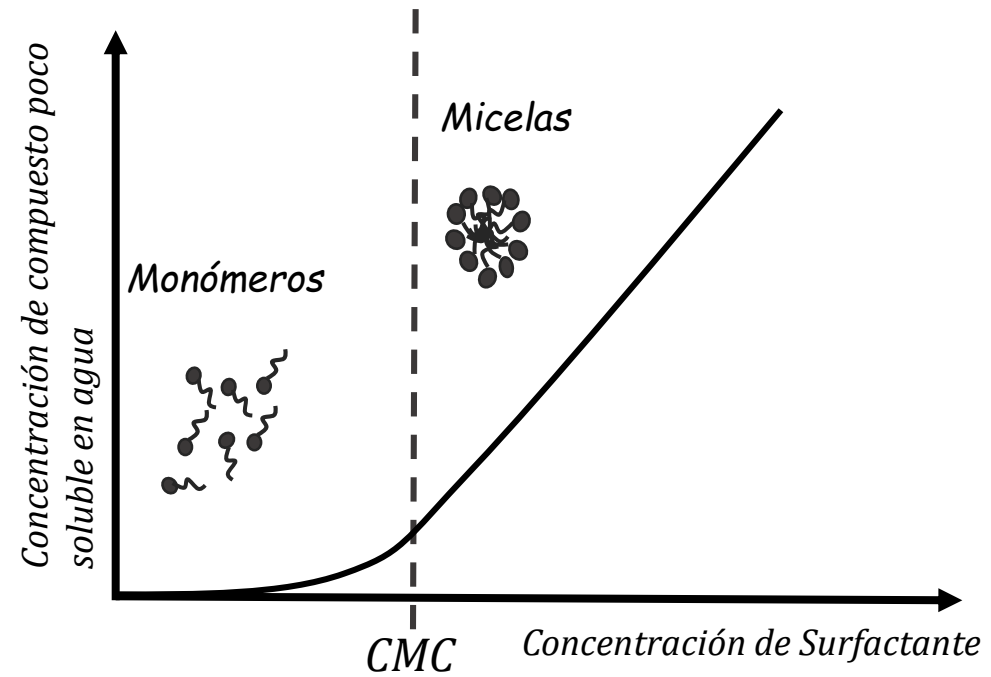
No iónicos

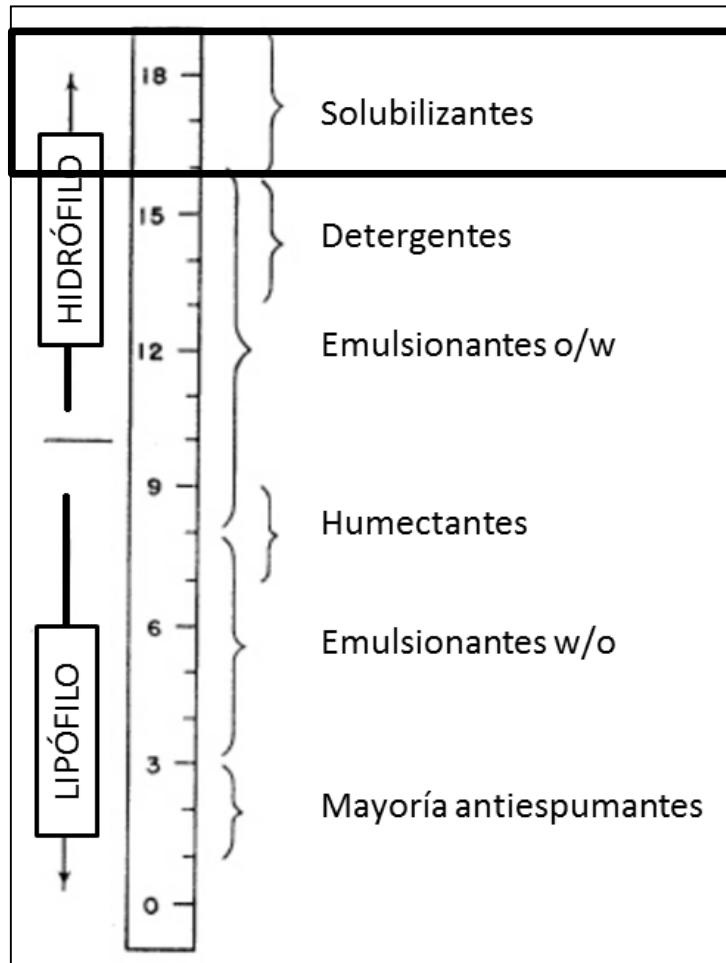


**HIDROSOLUBILIZACION MICELAR POR AGENTES
TENSOACTIVOS**



CMC
(Concentración micelar crítica)





Factores a considerar

- ✓ *Concentración terapéutica del IFA*
- ✓ *Concentración de ATA para solubilizar el IFA*
- ✓ *Vía de administración (oral, parenteral, tópica)*
- ✓ *Toxicidad del ATA*
- ✓ *Estabilidad de las micelas frente a dilución*

ATAs según vía de administración

Oral: No iónicos – Anfotéricos

***Tópica: Catiónicos – Aniónicos – No iónicos – Anfotéricos
(precaución mucosas)***

Parenteral: No iónicos – Lecitinas (anfotéricos)

En general, los ATAs no iónicos son los más empleados en solubilización acuosa de fármacos, debido a su mayor capacidad de incorporación y su buena compatibilidad con otros componentes de la fórmula y envases

Ejemplos de ATAs no iónicos

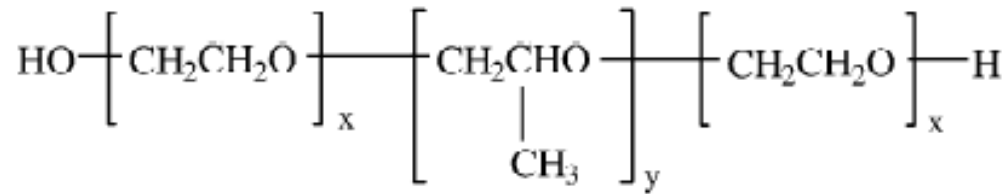
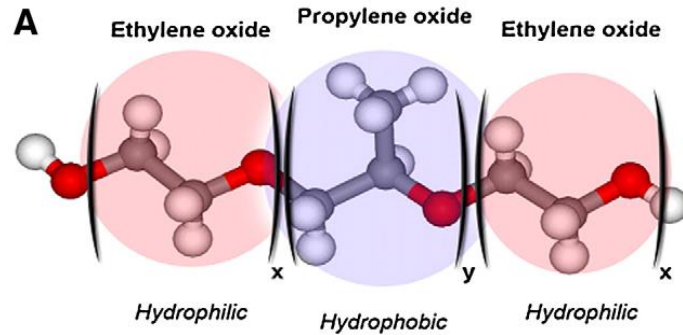
Polisorbatos (Tween®)

- *Polisorbato 20 (Monolaurato de sorbitan 20-polioxietileno)*
- *Polisorbato 40 (Monopalmitato de sorbitan 20-polioxietileno)*
- *Polisorbato 60 (Monoestearato de sorbitan 20-polioxietileno)*
- *Polisorbato 80 (Monooleato de sorbitan 20-polioxietileno)*

Aceite de ricino hidrogenado PEG-40 (diversos nombres comerciales)

Eteres alquílicos polioxietilenados (diversos nombres comerciales) Brij ®, Cremophor®

HIDROSOLUBILIZACION MICELAR POR POLIMEROS ANFIFILICOS (MICELAS POLIMERICAS)



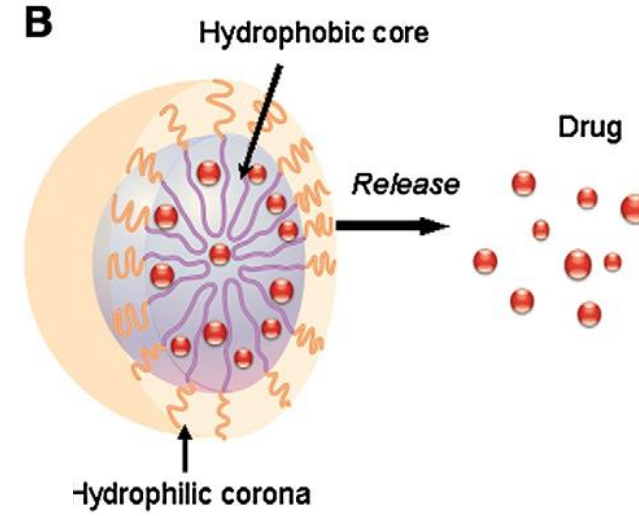
EO

PO

EO

Pluronic L61	EO ₂ -PO ₃₀ -EO ₂	MW = 1950
Pluronic P85	EO ₂₈ -PO ₄₀ -EO ₂₈	MW = 4600
Pluronic F127	EO ₁₀₀ -PO ₆₅ -EO ₁₀₀	MW = 12600

↑
Hydrophobicity
increases
(HLB decreases)



HIDROSOLUBILIZACIÓN POR MODIFICACIÓN DE pH

La mayoría de los IFAs son electrólitos débiles y se ionizan parcialmente en disolución.

La solubilidad total (S) del IFA es igual a la suma de la solubilidad que corresponde a las especies no ionizadas (S_0) y a la concentración molar de especies ionizadas, que a su vez depende del pH del medio.

$$S = S_0 + [A^-]$$
$$pH - pK_a = \log [(S - S_0) / S_0]$$

para un ácido débil

Ecuación de Henderson-Hasselbach:

$$pH = pKa + \log [A^-]/[AH]$$

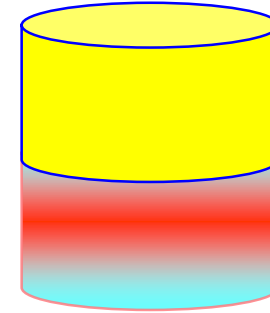
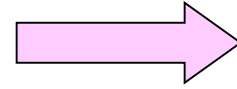
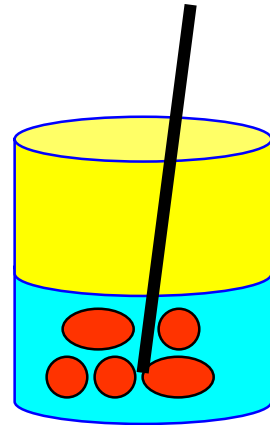
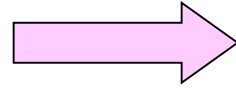
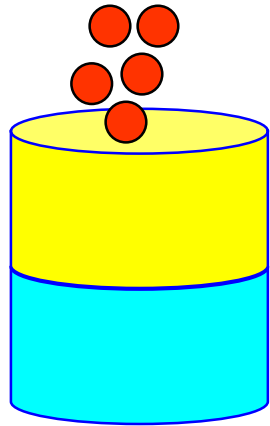
Ácido débil

$$\% \text{ IFA disociado} = 100/[1 + \text{antilog}(pKa - pH)]$$

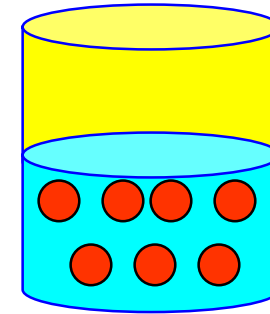
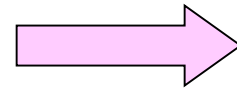
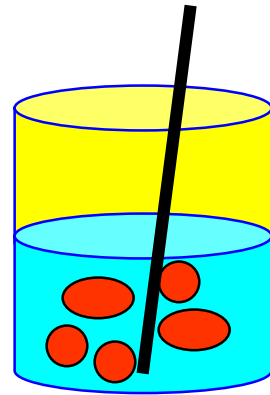
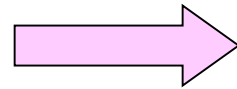
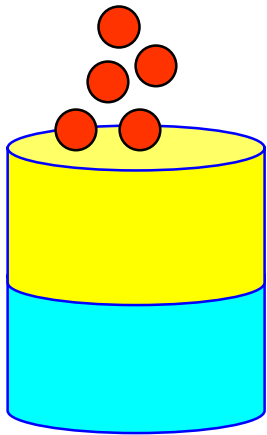
Base débil

$$\% \text{ IFA disociado} = 100/[1 + \text{antilog}(pH - PK_w + PK_b)]$$

SISTEMAS COLOIDALES



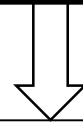
Solución verdadera - una fase



Sistema disperso - dos fases

CLASIFICACIÓN DE LOS SISTEMAS SEGÚN EL TAMAÑO DE PARTÍCULA

	<i>Soluciones verdaderas</i>	<i>Sistemas coloidales</i>	<i>Dispersiones groseras</i>
<i>Tipo de partícula</i>	<i>Iones, moléculas</i>	<i>Partículas, macromoléculas</i>	<i>Partículas, gotas</i>
<i>Tamaño de partícula</i>	<i>< 1nm</i>	<i>1nm-0,5μm</i>	<i>> 0,5μm</i>



Propiedades de los coloides

- *Ópticas: Efecto Tyndall*
- *Eléctricas: Potencial zeta*
- *Cinéticas: Movimiento Browniano*
- *Presión Osmótica*
- *Difusión*
- *Sedimentación*

SISTEMAS COLOIDALES

Cuando el medio de dispersión es agua, se denominan coloides hidrófilos o hidrófobos.

- **Coloides hidrófobos:** *Son aquellos sistemas coloidales en los que las **partículas dispersas** no presentan afinidad por el agua. **Son sistemas heterogéneos**, termodinámicamente inestables. Presentan alta sensibilidad a los electrolitos y se estabilizan mediante la agregado de pequeñas cantidades de electrolitos sobre sus superficies. Partículas visibles al ultramicroscopio.*
- **Coloides hidrófilos:** *Las sustancias hidrófilas forman una **disolución verdadera** y, por lo tanto el sistema está constituido por una sola fase (**sistemas homogéneos**). Sistemas termodinámicamente estables. Están formados por macromoléculas que se hidratan fácilmente. Partículas difíciles de ver al ultramicroscopio.*

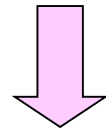
Clasificación de los coloides de acuerdo a su afinidad por el medio de dispersión

<i>Coloides liófilos</i>	<i>Coloides liófobos</i>
<i>Sistemas homogéneos (una fase)</i>	<i>Sistemas heterogéneos (dos fases)</i>
<i>Termodinámicamente estables (Se forman espontáneamente).</i>	<i>Termodinámicamente inestables (tienden a precipitar).</i>
<i>Efecto Tyndall débil.</i>	<i>Efecto Tyndall marcado.</i>
<i>Tensión superficial es generalmente inferior a la del medio dispersante.</i>	<i>Tensión superficial similar a la del medio dispersante.</i>
<i>La viscosidad es alta.</i>	<i>La viscosidad es prácticamente igual que la del medio dispersante.</i>
<i>Pequeñas cantidades de electrolitos ejercen poco efecto.</i>	<i>Las partículas precipitan fácilmente al añadir pequeñas cantidades de electrolitos.</i>
<i>Estable frente a la diálisis</i>	<i>Los iones pueden separarse por diálisis y el coloide puede precipitar.</i>
<i>Al separar el disolvente las partículas se coagulan formando un gel, que se solvata fácilmente.</i>	<i>Al separar el disolvente, las partículas coagulan de manera irreversible.</i>

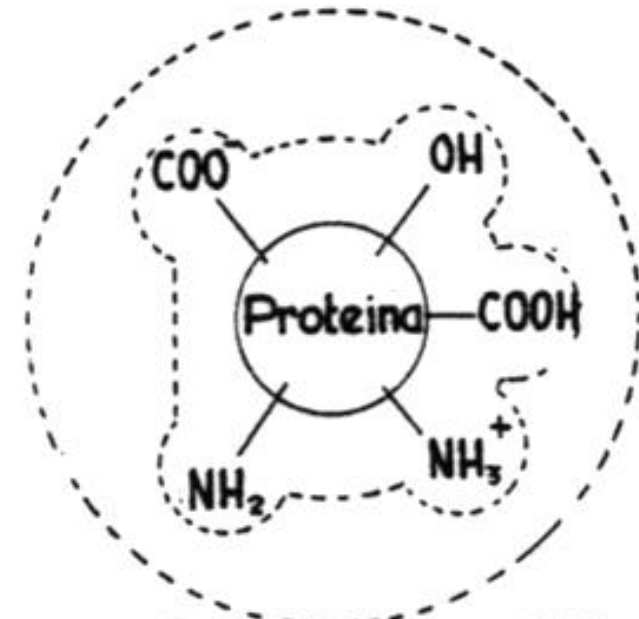
COLOIDES HIDRÓFILOS

Termodinámicamente estables

Solvatación en superficie de partículas



Estabilización

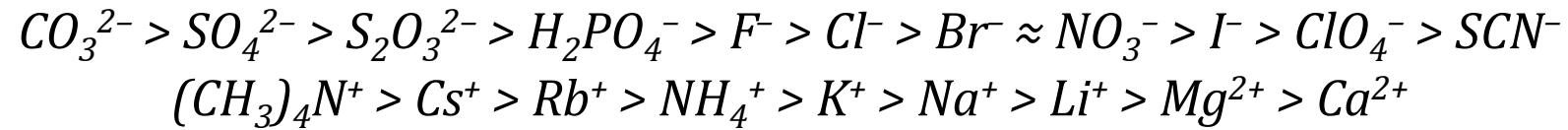


Partícula de coloide
Hidrofilo hidratado
(con envoltura acuosa)

Factores que pueden generar problemas de estabilidad en los coloides hidrófilos

- ***Adición de electrolitos:***

Serie de Hofmeister o serie liotrópica, que organiza iones en cuanto a su capacidad para precipitar hidrocoloides:



La influencia de los aniones suele ser más significativa que la de los cationes

- ***Agregado de un no disolvente, miscible con el agua (agregado de solventes menos polares que el agua).***

- ***Mezcla con coloides hidrófilos con carga contraria.***

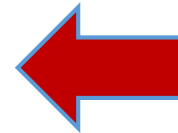
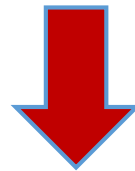
- ***Temperatura***

¿Cómo solvatar un coloide hidrófilo?

*Dispersión del polímero hidrófilo
en una **parte del agua***



*Agitar en mortero hasta
hidratar completamente*

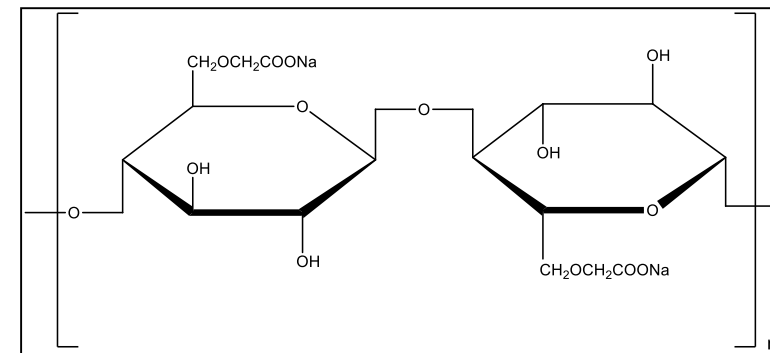


*Llevar a volumen
final*

*Se neutraliza si es
necesario
(Ej. Carbomer)*

Carboximetilcelulosa sódica

- *Derivado semi-sintético de la celulosa, polímero aniónico*
- *Polvo blanco o crema e higroscópico.*
- *Empleada en formulas orales, tópicas y algunos parenterales.*
- *Prácticamente insoluble en acetona, etanol, éter y tolueno. Fácilmente dispersable en agua a cualquier temperatura, formando soluciones coloidales. La solubilidad en agua varia de acuerdo con el grado de sustitución.*
- *Las soluciones acuosas son estables en un rango de pH 2-10, a pHs < 2 puede ocurrir la precipitación y la viscosidad decrece a pH > 10.*
- ***Incompatibilidades.*** *Soluciones fuertemente acídicas, sales solubles de hierro y otros metales como aluminio, mercurio y zinc. Coacerva en presencia de gelatina y de pectina, colágeno y otras proteínas cargadas positivamente.*
- ***Se puede acelerar la hidratación con ayuda de calor. Precauciones (el calentamiento por tiempos prolongados a altas T° puede producir pérdida permanente de la viscosidad)***



Carboximetilcelulosa sódica (CMC Na) 0,5%

<i>Carboximetilcelulosa sódica</i>	<i>0,5 g</i>
<i>Metilparabeno</i>	<i>0,18 g</i>
<i>Propilparabeno</i>	<i>0,02 g</i>
<i>Agua destilada c.s.p.</i>	<i>100 mL</i>

1- Calentar aproximadamente 90 mL de agua destilada a 100°C, y disolver metilparabeno y propilparabeno (o reemplazar por 1 mL de solución concentrada de parabenos).

2- Dejar enfriar, trasvasar una parte del agua conservada a un mortero, espolvorear CMC Na y agitar hasta la obtención de un sistema homogéneo. Incorporar el resto del agua conservada y homogeneizar. (también puede realizarse este procedimiento con el agua a aproximadamente 60 °C, pero se debe emplear para la operación una cápsula metálica)

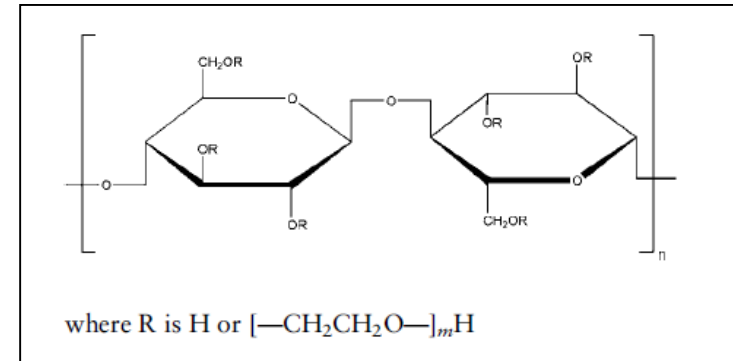
3- Trasvasar a una probeta, y completar a volumen con agua destilada. Homogeneizar.

4- Filtrar a presión reducida.

5- Envasar y rotular.

HIDROXIETILCELULOSA

- *Derivado semi-sintético de la celulosa. Polímero no iónico*
- *Polvo higroscópico de color marrón claro o crema, a blanco, inodoro e insípido.*



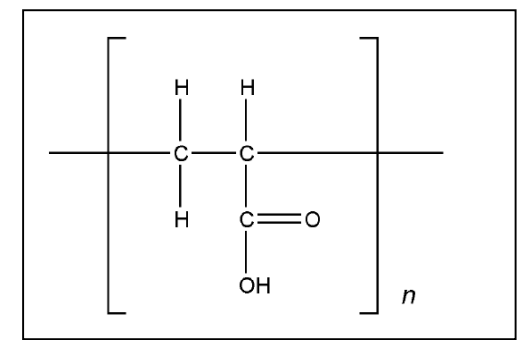
- *Soluble en agua fría o caliente, formando soluciones claras y uniformes. Prácticamente insoluble en la mayoría de los disolventes orgánicos. En algunos disolventes orgánicos polares, como los glicoles, la hidroxietilcelulosa se hincha o es parcialmente soluble.*
- *Las soluciones acuosas se pueden preparar dispersando la hidroxietilcelulosa en agua con una velocidad de agitación media a 20–25 °C. Cuando se haya humectado completamente, la temperatura de la solución se puede aumentar a 60–70 °C. La dispersión completa se puede lograr en aproximadamente una hora, controlando la temperatura, el pH y la velocidad de agitación.*
- *Las soluciones acuosas son relativamente estables a en el rango de pH 2-12. Sin embargo, las soluciones son menos estables por debajo de pH 5 debido a la hidrólisis. A pH elevado, puede ocurrir oxidación. El aumento de la temperatura reduce la viscosidad de las soluciones acuosas, pero al enfriarse, se restablece la viscosidad original.*
- *Es incompatible con zeína y parcialmente compatible con los siguientes compuestos solubles en agua: caseína; gelatina; metilcelulosa; alcohol polivinílico y almidón. Incompatible con ciertos colorantes fluorescentes o brillantadores ópticos y ciertos desinfectantes cuaternarios.*

Hidroxietilcelulosa 0,5 %

<i>Hidroxietilcelulosa</i>	<i>0,5 g</i>
<i>Metilparabeno</i>	<i>0,18 g</i>
<i>Propilparabeno</i>	<i>0,02 g</i>
<i>Agua destilada c.s.p.</i>	<i>100 mL</i>

- 1. Calentar aproximadamente 90 mL de agua destilada a 100°C, y disolver metilparabeno y propilparabeno (o reemplazar por 1 mL de solución concentrada de parabenos).*
- 2. Trasvasar a una cápsula metálica y dejar enfriar la solución hasta alcanzar aproximadamente 60-70° C.*
- 2. Añadir Hidroxietilcelulosa agitando con ayuda de un pilón durante 1-2 minutos hasta la completa dispersión.*
- 3. Mantener la dispersión a la temperatura fijada durante unos 10 minutos realizando varias agitaciones esporádicas de unos 30 segundos. Realizar unas 3-4 agitaciones durante esos 10 minutos.*
- 4. Retirar la solución del baño de agua y agitar hasta temperatura ambiente.*
- 5- Trasvasar a una probeta y completar a volumen. Homogeneizar.*
- 6- Filtrar a presión reducida.*
- 7- Envasar y rotular.*

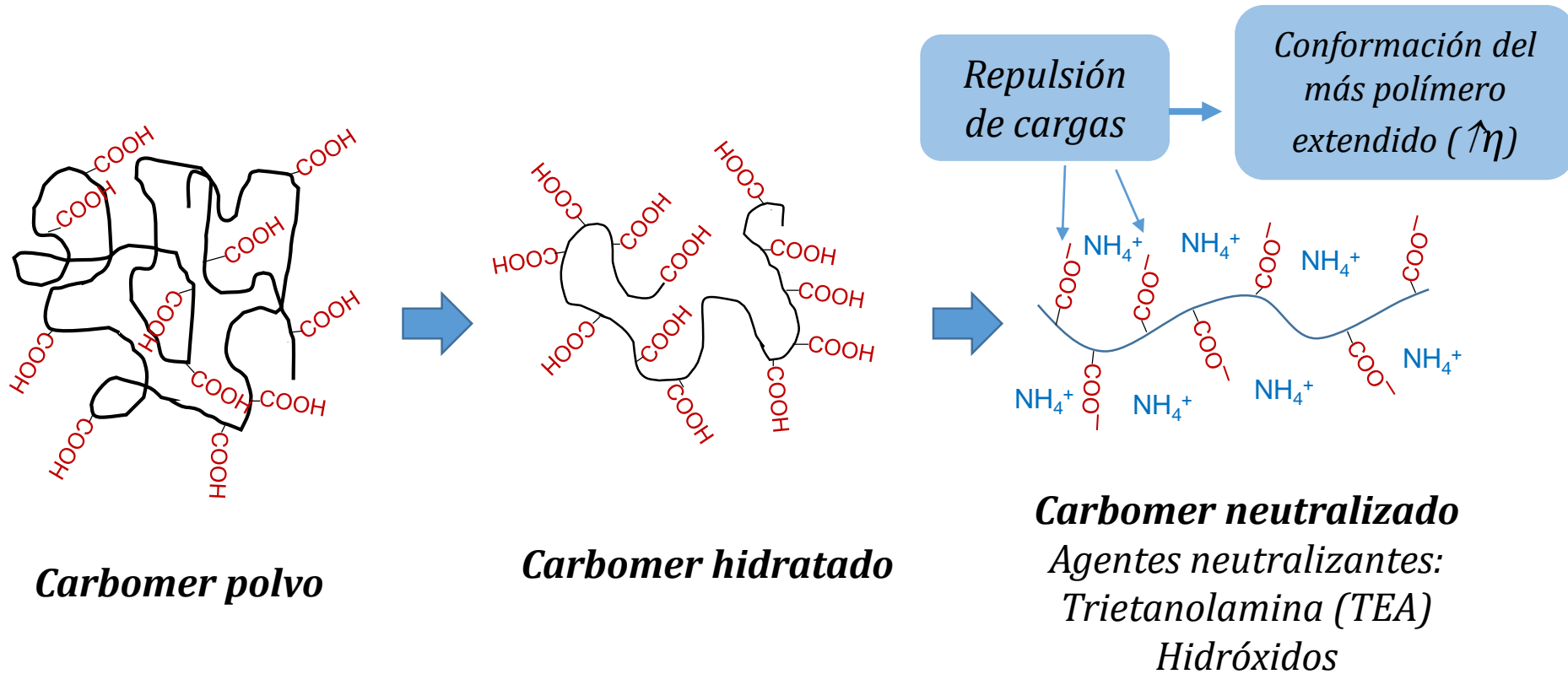
CARBOMER (CARBOPOL®)



- *Polímeros sintéticos de alto peso molecular derivados del ácido acrílico. Contienen un 56-68 % de **grupos carboxílicos**. Polímeros aniónicos.*
- *Polvo blanco, higoscópico, olor característico.*
- *pH= 2,5-3, dispersión acuosa al 1%.*
- *Principalmente empleado en formas farmacéuticas líquidas o semisólidas, incluyendo cremas, geles y ungüentos, de uso tópico.*
- *Soluble en agua, y luego de la neutralización en etanol y glicerina.*
- ***Viscosidad dependiente del pH.** Forman dispersiones coloidales acídicas de baja viscosidad, que al ser neutralizadas generan geles de alta viscosidad.*
 - *Agentes neutralizantes más usuales*
 - Na (OH) 0,4 g (como solución concentrada)*
 - K(OH) 0,6 g (como solución concentrada)*
 - NH₄ (OH) 0,2 (como solución)*
 - TEA 1,5 g*
- *Incompatibilidades: Resorcinol, fenol, polímeros catiónicos, ácidos fuertes, y altos niveles de electrolitos.*
- *Hidratar en agua a **temperatura ambiente**.*

CARBOMER (CARBOPOL®)

¿Qué sucede cuando se neutraliza un Carbomer?



Carbómero 940 0,1%

<i>Carbómero 940</i>	<i>0,1 g</i>
<i>Metilparabeno</i>	<i>0,18 g</i>
<i>Propilparabeno</i>	<i>0,02 g</i>
<i>EDTA disódico</i>	<i>0,1 g</i>
<i>Trietanolamina</i>	<i>c.s.</i>
<i>Agua Destilada c.s.p.</i>	<i>100 mL</i>

1- Calentar aproximadamente 90 mL de agua destilada a 100°C, y disolver metilparabeno y propilparabeno (o reemplazar por 1 mL de solución concentrada de parabenos). Dejar enfriar hasta temperatura ambiente y disolver EDTA disódico.

3-Trasvasar a un mortero, dispersar el carbopol y dejar hidratar sin agitación.

4- Una vez hidratado el polímero (ausencia de aglomerados), homogeneizar y añadir la trietanolamina en pequeñas porciones agitando de forma continua hasta observar un aumento de la viscosidad y transparencia del preparado.

5- Verificar el pH (que debe ser próximo a 7).

5- Trasvasar a una probeta y completar a volumen.

6- Filtrar a presión reducida.

7- Envasar y rotular.

Colodión medicinal

<i>Ácido salicílico</i>	<i>3 g</i>
<i>Ácido láctico</i>	<i>1 mL</i>
<i>Colodión elástico</i>	<i>30 mL</i>

- ***Ácido Salicílico:*** Cristales aciculares blancos o polvo cristalino. Estable al aire. La forma sintética es blanca e inodora. Fácilmente soluble en alcohol y éter; soluble en agua a ebullición; moderadamente soluble en cloroformo; poco soluble en agua.
- ***Ácido láctico:*** Líquido siruposo, incoloro o amarillento. Densidad de aproximadamente 1,20. Miscible en agua, alcohol y éter. Insoluble en cloroformo.
- ***Colodión elástico:*** Líquido amarillo, siruposo. Densidad 0,77 g/mL FOTONSENSIBLE. TERMOSENSIBLE. Es una preparación líquida, de uso externo, con una base de piroxilina solvatada en una mezcla de alcohol y éter o solvente similar, que contiene además alcanfor y aceite de ricino. Particularidades:
 - *Coloide liófilo.*
 - *Fase dispersante (solvente volátil)*
 - *Las fórmulas que contienen colodión deben ser elaboradas en el menor tiempo posible para evitar la pérdida de componentes volátiles como el éter y el alcohol.*
 - *Al ser aplicado sobre la piel, se evapora el éter y el alcohol, dejando una capa superficial, flexible y oclusiva, que localiza los IFAs en un área de determinada.*

Colodión medicinal

*Acido Salicílico
+ Acido Láctico
+ Colodión*



*Agitar hasta disolución del Acido
salicílico*

Usos: tratamiento de callos y verrugas

Solución de Argirol 2%

<i>Vitelinato de plata</i>	<i>2 g</i>
<i>Metilparabeno</i>	<i>0,09 g</i>
<i>Propilparabeno</i>	<i>0,01 g</i>
<i>Agua conservada c.s.p.</i>	<i>100 mL</i>

Vitelinato de plata: polvo o escamas color pardo. Soluble en agua, insoluble en alcohol y solventes orgánicos. Coloide hidrófobo (Plata coloidal), estabilizado con coloide protector (vitelina).

Técnica operatoria: Disolver los conservadores antimicrobianos en aproximadamente la mitad del agua destilada, a ebullición, luego dejar enfriar (o utilizar la cantidad correspondiente de solución concentrada de Parabenos. Pesar Vitelinato de plata, dispersar en el agua conservada hasta disolución total, llevar a volumen final con agua destilada y filtrar. Envasar, rotular.

Usos: descongestivo nasal en pediatría, diluido extemporáneamente en solución fisiológica de Cloruro de sodio 0,9%

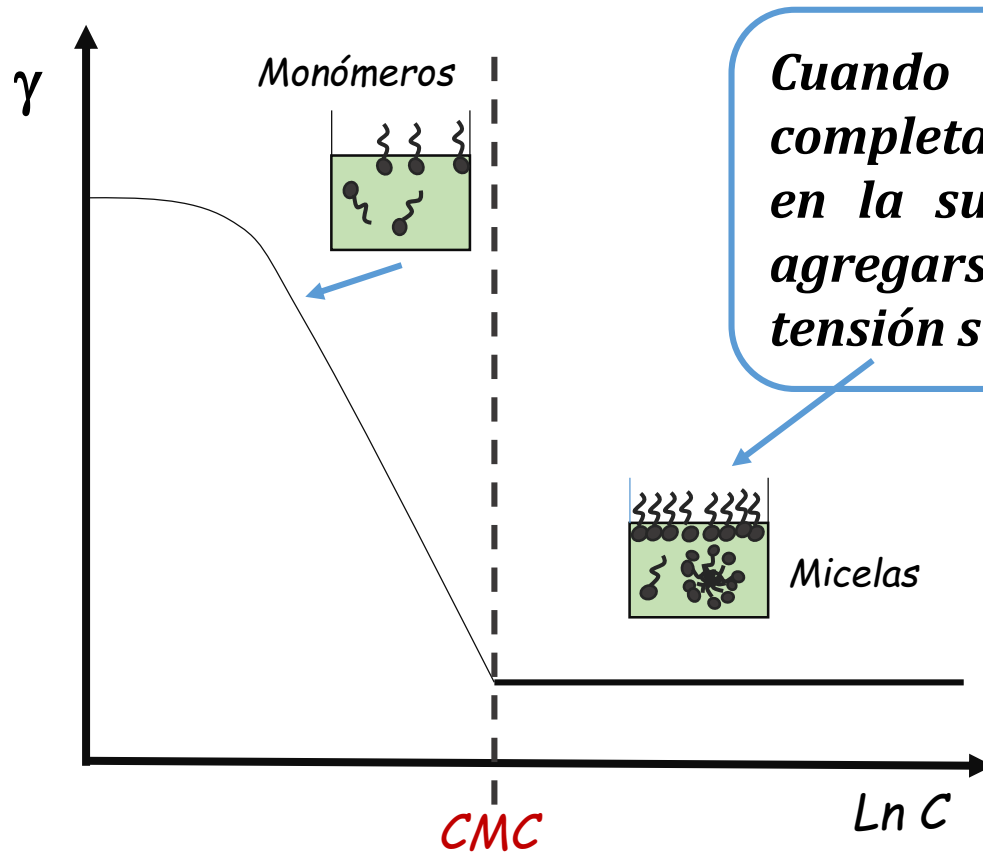
COLOIDES DE ASOCIACIÓN

Los agentes tensoactivos se agregan a partir de una determinada concentración (concentración micelar crítica, CMC), dando lugar a micelas, partículas de tamaño coloidal.

Durante este proceso la energía libre se reduce, por lo que la micelación es un proceso espontáneo. → Termodinámicamente estables

La facilidad para formar micelas depende del agente tensioactivo y decrece en el orden: no iónicos > anfóteros > iónicos

COLOIDES DE ASOCIACIÓN



Agua de Rosas

<i>Esencia de Rosas</i>	<i>0,15 g</i>
<i>Polisorbato 20</i>	<i>1,5-2 %</i>
<i>Agua destilada c.s.p.</i>	<i>100 mL</i>

- ***Esencia de Rosas:*** *Obtenida de las flores frescas. Líquido oleoso, incoloro o ligeramente amarillento, de olor característico (floral, rosa). Densidad: 0,957 - 0,977 g/ml. Índice de refracción: 1,4650 - 1,4850.*
- ***Polisorbato 20:*** *Líquido amarillento, untuoso y viscoso. Presenta un olor característico y un sabor cálido, algo amargo. Soluble en etanol y agua, e insoluble en aceites vegetales y minerales. Puede precipitar con fenoles, taninos, alquitranes y materiales similares al alquitrán. La actividad antimicrobiana de los conservantes parabenos se reduce en presencia de polisorbatos.*
- **Técnica operatoria:** *Dispersar la esencia en el polisorbato, agregar una parte del agua con agitación lenta, llevar a volumen final y filtrar.*

Bibliografía

- *Farmacopea Nacional Argentina VI y VII Edición.*
- *Farmacía. Remington. 19° edición.*
- *Handbook of Pharmaceutical Excipients, 6th edition.*
- *"Principios de físico-química para Farmacia y Biología" Alfred Martin*