

EMPLEO DE LA TÉCNICA DE CUASI-EMULSIFICACIÓN PARA LA CRISTALIZACIÓN ESFÉRICA DE CIPROFLOXACINO

Thomas Pfeifle, Consuelo Montejo, Carmen Trives, Nuria Salazar, Beatriz Pérez, Cándida Gascó y Luis Alberto del Río

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud. Universidad San Pablo - CEU. 28668. Boadilla del Monte. Madrid.

Introducción

La cristalización esférica es una técnica de recristalización que combina, en un mismo proceso, la cristalización de un principio activo y su aglomeración, obteniéndose partículas con forma esférica. Existen diferentes métodos para conseguir este objetivo. Los más importantes son los de cambio de solvente, cuasi-emulsificación y aglomeración esférica (1).

Ciprofloxacino es un antibiótico del grupo de las fluoroquinolonas con actividad específica contra las bacterias gram-negativas, que habitualmente se emplea en formas sólidas orales, como comprimidos, a dosis elevadas, lo cual supone una limitación en el empleo de excipientes, principalmente de diluyentes, por el aumento del volumen de las preparaciones. Por esta razón, las propiedades de fluidez y compresibilidad de la formulación vendrán determinadas por el componente mayoritario, Ciprofloxacino HCl H₂O. La utilización de partículas obtenidas por cristalización esférica, debería mejorar estos dos parámetros galénicos críticos en la preparación de comprimidos. Se elige como método de recristalización, aunque no tan empleado como el de cambio de solvente, el que presenta una mayor capacidad para obtener partículas esféricas como es el que se apoya en una cuasi-emulsificación (2).

Materiales y Métodos

1. Materiales

Las materias primas y equipos empleados se recogen en la Tabla 1.

Tabla 1. Materias primas y equipos utilizados en el método de cuasi-emulsificación

MATERIAS PRIMAS
Ciprofloxacino HCl H ₂ O RFE/ Ph Eur
Etanol RFE/ Ph Eur
Acetato de etilo RFE/ Ph Eur
Oleato de sorbitano RFE/ Ph Eur
Agua desmineralizada
EQUIPOS
Agitador magnético con calefacción

2. Método de preparación de partículas esféricas por cuasi-emulsificación

Se emplea un sistema de dos solventes inmiscibles entre sí pero con una cierta capacidad de incorporarse mutuamente. En una primera etapa se forma una cuasi-emulsión compuesta de una solución de principio activo como fase interna y un no-solvente como fase externa. El término cuasi-emulsión indica que este sistema no es estable a largo plazo. El tamaño de las gotas de fase interna disminuye con el tiempo por difusión del solvente hacia la fase externa, con lo que la solución de principio activo se sobresatura y se origina la cristalización, formándose una cubierta cristalina que dará lugar a una posterior cristalización de toda la gota.

Se prepara una solución de principio activo en agua por calentamiento hasta un punto cercano a su ebullición, que puede contener, oportunamente, etanol como cosolvente. Esta solución se adiciona a través de una pipeta Pasteur a la fase externa, compuesta de acetato

112 VI Congreso SEFIG y 3^{as} Jornadas TF

de etilo con la posibilidad de incorporar etanol y oleato de sorbitano como emulsionante y se somete a agitación. Las partículas se recogen por medio de un tamiz o por medio de papel de filtro.

Resultados y Discusión

La solución acuosa de Ciprofloxacino HCl H₂O (0.5 g/1.16 g) implica la utilización de una mayor cantidad de acetato de etilo (43.8 g) debido a que su baja capacidad de incorporar agua está entre el 2-3%. La densidad de la solución acuosa de Ciprofloxacino HCl H₂O es superior a la de acetato de etilo, por lo que la gravedad y la fuerza centrífuga provocan la acumulación de partículas en el fondo y en las paredes del vaso. Si las gotas llegan antes de la formación de una cubierta cristalina superficial, se pegarán al vaso. En ese caso, la cristalización da lugar a partículas con forma irregular. Aunque parte de esas partículas se pueden separar más tarde, no podrán adoptar la forma esférica. La agitación crea las condiciones que permiten la formación de una cubierta cristalina superficial antes del contacto con el recipiente. El problema se presenta, por tanto, a escala de laboratorio, cuando se trabaja con recipientes pequeños. Como la cristalización se produce rápidamente, la velocidad de agitación es importante en la consecución de gotas del tamaño deseado en la dispersión inicial, ya que una vez formada la cubierta cristalina, las partículas no modifican su tamaño.

Se ha obtenido gran cantidad de partículas de elevado tamaño, con un diámetro de 2 a 3 mm, Figura 1, a pesar de las pérdidas considerables que se producen por adhesión de gotas al vaso. La adición de etanol, 2.01 g, en la solución acuosa de Ciprofloxacino HCl H₂O y en acetato de etilo reduce la cantidad necesaria de éste ya que el etanol, por un lado disminuye la tensión

interfacial entre las dos fases, permitiendo una mejor dispersión y menor tamaño de gotas, y por otro, aumenta la capacidad del acetato de etilo para incorporar agua, favoreciendo la difusión de ésta desde la fase interna y acelerando el proceso de cristalización.

La adición de un emulsionante W/O como oleato de sorbitano, 0.1 g, al acetato de etilo no tiene efecto sobre el tamaño de las partículas así obtenidas.



Figura 1. Fotografía de partículas esféricas obtenidas por el método de cuasi-emulsificación

Bibliografía

1. Pfeifle T, Trives C y del Río LA, *Industria Farmacéutica*, 16, 94, 63, (2001)
2. Kawashima Y, Lin SY, Ogawa M, Handa T, Takenaka H., *J Pharm Sci*, Nov, 74:11, 1152, (1985)

Autor de contacto:

Luis Alberto del Río

delrio@ceu.es

Sección de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.

Facultad de Ciencias Experimentales y de la Salud.

Universidad San Pablo-CEU

Boadilla del Monte, Km. 5,300.

28668 Boadilla del Monte, Madrid. España.

Telf.: 913 72 47 32

Fax: 913 51 04 75