

Densidad de polvos de uso no frecuente en el Laboratorio de Preparados Magistrales

Trabajo realizado por:

Farm. María F Rubinetti, Farm. María M Perelstein. Hospital Italiano de Buenos Aires. Laboratorio de preparados magistrales

RESUMEN

Introducción:

A diario en un laboratorio de preparados magistrales, se presenta la necesidad de dosificar polvos en cápsulas de distinta capacidad. Para poder estimar el contenido de las mismas, en el Laboratorio de Preparados Magistrales del Hospital Italiano de Buenos Aires, se considera la masa de lactosa promedio que puede contener cada una de ellas, de acuerdo al número que las identifica (3, 2, 0, 00). Esta aproximación es válida siempre que la lactosa, como excipiente principal de estas formulaciones magistrales sólidas, sea el componente mayoritario de la preparación. Luego, en base a la cantidad de cápsulas que se desee preparar y a la masa de principio activo de la que se parte, se adiciona la masa de lactosa tal que complete el total estimado para rellenar dicho número de cápsulas.

Sin embargo, en el caso de encapsular principios activos tales como el bicarbonato de sodio, coenzima Q10 o el poliestiren sulfonato de calcio (R.I.C. CalcioR),

que habitualmente se dosifican en grandes cantidades de masa, pasan a ser estos, los que ocupan el volumen mayoritario, razón por la cual, se hace necesario conocer qué masa promedio de la droga puede contener cada número de cápsula, de cada uno de estos principios activos o bien, la densidad tapped¹ de los polvos de los que se parte. En los casos relevados, este dato no fue aportado por el proveedor en el certificado de calidad de la materia prima, lo cual refuerza la importancia de este estudio. La manera más correcta de llevar a cabo el procedimiento en estos casos, sería llenando las cápsulas por volumen, es decir, midiendo el volumen total de activo a dosificar, sin compactar y dividiéndolo por la cantidad de cápsulas a preparar. Luego, se procede por medio de un nomograma estandarizado a seleccionar el número más adecuado de la cápsula a emplear y se determina si es necesario adicionar excipientes para completar el volumen remanente o bien si se compacta el polvo del activo, para

1 Tapped: anglicismo utilizado para referirse a la densidad de un polvo tras ser sometido a compactación por golpeteo de la base del recipiente que lo contiene, hasta no evidenciar variación de volumen.

lograr incorporarlo en su totalidad a determinado tamaño de cápsula.

Otra forma de proceder, es la que se propone en este estudio, al tener en cuenta la densidad de los polvos y trabajar siempre midiendo sus masas, dato que, dada la sensibilidad de las balanzas de las que se dispone, aporta siempre menor error que el de la determinación del volumen, sobre todo en los casos en que se desea preparar un número reducido de cápsulas, en cuyo caso se trabaja con volúmenes pequeños, lo que aumentaría aún más el error relativo de la determinación. De esta forma, el farmacéutico conoce la masa del activo que desea dosificar, conoce la densidad del mismo y el volumen final al que debe llevar la preparación, de acuerdo a la cápsula seleccionada, y de esta manera, por medio de cálculos, puede determinar la proporción en la que debe mezclar, en caso de ser necesario, el principio activo con el excipiente.

Cuando, por el contrario, se olvida tener en cuenta la densidad de los polvos suceden situaciones como excedentes de polvo que no caben en las cápsulas, incluso después de haber compactado el contenido, o en el extremo opuesto, para principios activos de elevada densidad, cápsulas que quedan a medio llenar o bien cápsulas vacías a expensas de otras que fueron llenadas a tope. Debido a que la técnica de llenado es manual, es importante recordar, que habiendo procedido a una correcta homogeneización del principio activo y la lactosa, el siguiente paso es el llenado de las cápsulas para asegurar uniformidad de contenido, que equivale a uniformidad de dosis, e implica llenar todas las cápsulas a tope (uniformidad de masa), luego de lo cual, se

verifica el proceso haciendo el control de peso, antes de finalizar la preparación.

El objetivo del presente trabajo es obtener los datos de densidad de los polvos de los principios activos de uso menos frecuente en el Laboratorio de Preparados Magistrales del Hospital Italiano de Buenos Aires (HIBA), a fin de evitar errores en el llenado de las cápsulas. De esta manera, se podrá correlacionar fácilmente el volumen contenido por cada número de cápsula (estandarizado y constante) y la masa que deberá pesarse de cada activo para minimizar los errores en la dosificación de los polvos. A partir del dato del volumen final de las cápsulas (aportado por el proveedor) y de las densidades de los polvos a dosificar, mediante un cálculo sencillo se puede ajustar la masa de cada uno de los polvos para optimizar el llenado de las cápsulas, evitando distribuciones erráticas que lleven a infra o sobredosificación de los activos.

Materiales y Métodos:

Se trató de un estudio de corte transversal desarrollado durante 3 meses. Se seleccionaron, entre los polvos de uso menos frecuente en el laboratorio de preparados magistrales para el llenado de cápsulas, aquellos que ocupan un volumen en la cápsula mayor al diluyente lactosa y cuya densidad no figura en el protocolo de análisis ni en bibliografía. El farmacéutico responsable fue el encargado de ejecutar las mediciones. Se midió con una probeta de 10 mL, por triplicado, el volumen ocupado por 2 gramos (pesados en balanza analítica con sensibilidad 1×10^{-4} g) de lactosa, bicarbonato de sodio, coenzima Q10 y poliestiren sulfonato de calcio, tanto antes como después de

la compactación del polvo por golpeteo de la base de la probeta, hasta no observar variación en el volumen. Se registró el proveedor y número de lote de cada uno de los polvos en estudio, ya que podría existir variabilidad debida a algunos de estos parámetros, lo cual no fue analizado en el presente trabajo. Finalmente se calculó la densidad a través de la relación entre la masa y el volumen. Se expresó la media con 2 desvíos standard.

Tanto la balanza como la probeta fueron calibradas contra pesa patrón y sustancia patrón respectivamente, para asegurar la validez de los datos obtenidos.

Palabras claves: Formulaciones magistrales, densidad de polvos.

Resultados:

Los datos de los volúmenes ocupados por los 2 g de cada uno de los polvos, determinados por triplicado son los que se consignan en la Tabla N° 1.

Las densidades no compactadas y compactadas, respectivamente obtenidas para los distintos polvos (en g/mL), son las que se consignan en la tabla N° 2. Además, en el gráfico N° 1, se realiza una comparación de la masa promedio de cada principio activo contenida en una cápsula N° 2, rellena en su totalidad con dicho polvo, donde se evidencian, de manera contundente, las variaciones debidas a la densidad.

Tabla N° 1:

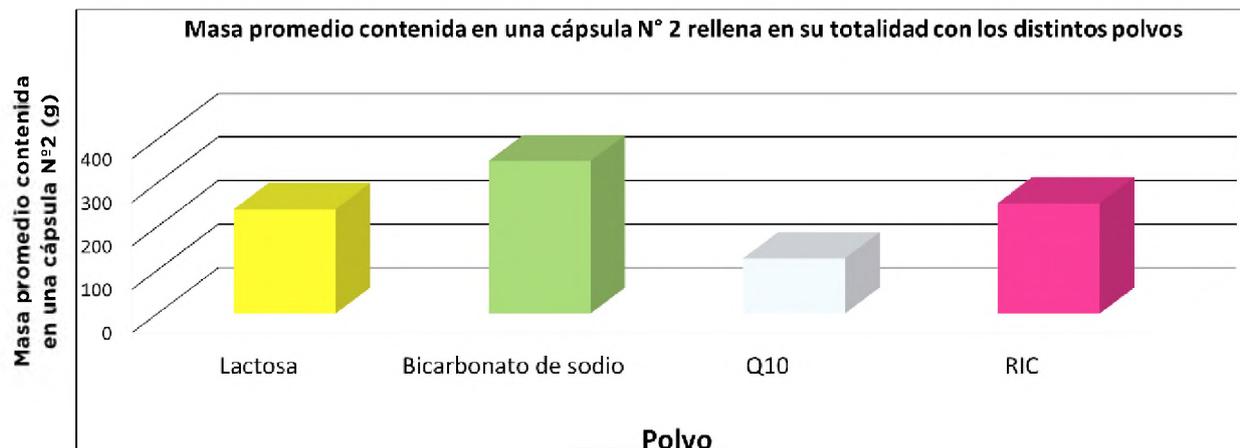
Volumen ocupado por 2g de cada uno de los polvos con y sin compactación

Polvo	N° de Medida	Volumen compactado (mL)	Volumen sin compactar (mL)
Lactosa	1	2.3	3.9
	2	2.2	4.1
	3	2.4	3.7
Bicarbonato de sodio	1	1.6	2.1
	2	1.7	2.2
	3	1.5	2.0
Coenzima Q10	1	4.4	5
	2	4.4	4.5
	3	4.5	5.3
Poliestiren sulfonato de calcio	1	2.2	2.7
	2	2.2	2.6
	3	2.2	2.8

Tabla N° 2:
Densidad compactada y sin compactar de los polvos en estudio

Polvo	Densidad compactada \pm 2S (g/mL)	Densidad sin compactar \pm 2S (g/mL)
Lactosa ²	0,871 \pm 0,076	0,514 \pm 0,052
Bicarbonato de sodio ³	1,253 \pm 0,156	0,954 \pm 0,090
Coenzima Q10 ⁴	0,451 \pm 0,012	0,407 \pm 0,068
Poliestiren sulfonato de calcio ⁵	0,909 \pm 0,001	0,742 \pm 0,054

Gráfico N°1:
Masa promedio contenida en una cápsula N° 2 rellena en su totalidad con los distintos polvos.



Discusión:

Los resultados obtenidos en el presente estudio, ponen de manifiesto que las densidades de los polvos estudiados, difieren significativamente unas de otras. Estos activos son de uso frecuente en sectores como neonatología o pediatría en los cuales la dosis es ajustada en forma individual

al peso del paciente, casi a diario y debe ser dosificada con la mayor exactitud posible. Habitualmente, la variación de densidades de los distintos polvos suele estar contemplada en el error mismo del método, cuya verificación final se hace por medio del análisis de peso de las cápsulas manufacturadas (se admite hasta un 10% de variabilidad

² Lactosa: Proveedor A Lote 2338. ³ Bicarbonato de sodio³ Proveedor B Lote 02122014. ⁴ Coenzima Q10⁴ Proveedor A Lote 412002. ⁵ Poliestiren sulfonato de calcio⁵ Proveedor C Lote 4471

de peso). Sin embargo, es imprescindible realizar ajustes del peso promedio contenido por cada tipo de cápsula, teniendo en cuenta cuál es el polvo a dosificar, ya que el proveedor asegura uniformidad de volumen para cada número de cápsula, no así de masa.

La principal limitación de este estudio, es haber analizado sólo 4 sustancias, de un único lote y de un único proveedor cada una, lo cual deriva del hecho de que se limitó el estudio de los activos disponibles en el laboratorio de magistrales del HIBA, razón por la cual queda pendiente para futuros análisis hacer una comparación de los resultados aquí presentados, modificando algunas de estas variables para evaluar si existe dispersión en los resultados de densidad obtenidos. El Hospital Italiano de Buenos Aires, no se trata de una institución especializada en pediatría donde las formulaciones magistrales orales tanto sólidas como líquidas son de uso frecuente y por ende más habituales, sino que por el contrario, el mayor caudal de preparados son formas farmacéuticas líquidas estandarizadas y que contemplan un número acotado de principios activos. Se preparan fórmulas orales, cuya estabilidad y seguridad está ampliamente corroborada y se acude a formas farmacéuticas sólidas, en aquellos casos en los que las características del paciente no le permitan recibir las formulaciones líquidas, por alergia o intolerancia a alguno de sus excipientes o bien cuando deben tener un consumo de líquidos restringido.

De esta manera es dificultoso evaluar si existe variabilidad debida a alguno de los parámetros mencionados anteriormente, por falta de recambio de materias primas en el ámbito de estudio y a su vez acota el alcance de este trabajo a las sustancias disponibles.

Queda pendiente la tarea de ampliar la lista aquí presentada, para que pueda ser utilizada como guía en la dosificación de polvos en pequeña escala, en hospitales de internación general, donde por falta de costumbre, puede pasarse por alto este dato de gran relevancia farmacotécnica.



CONOCIENDO ESTE DATO, EL DE LA MASA DE PRINCIPIO ACTIVO A DOSIFICAR EN CADA OCASIÓN Y EL DEL VOLUMEN DE LA CÁPSULA A EMPLEAR, RESULTA SENCILLO DEFINIR LAS PROPORCIONES DE FÁRMACO Y EXCIPIENTE QUE DEBEN COMBINARSE, DE MANERA DE DISMINUIR AL MÍNIMO EL ERROR EN LA POSOLOGÍA OPTIMIZANDO SIMULTÁNEAMENTE LA CALIDAD DEL PROCESO FARMACOTÉCNICO

Conclusiones:

La densidad de los polvos, resulta un factor decisivo que debe ser tenido en cuenta por quienes elaboran cápsulas o sellos en los laboratorios de magistrales, independientemente de cuál sea su especialidad. Conociendo este dato, el de la masa de principio activo

a dosificar en cada ocasión y el del volumen de la cápsula a emplear, resulta sencillo definir las proporciones de fármaco y excipiente que deben combinarse, de manera de disminuir al mínimo el error en la posología optimizando simultáneamente la calidad del proceso farmacotécnico, al emplear un método basado en la medición de masas, mucho más sensible que la determinaciones de pequeños volúmenes con probetas.

Referencias bibliográficas

1. *Farmacopea Argentina VII Edición. Tomo I (Año: 2003) Consultado en: www.anmat.gov.ar*
2. *Sitios de Internet.; www.cofybcf.org.ar*
3. *Procedimientos normalizados de trabajo para la elaboración de cápsulas duras - Cumbreño Barquero, S. y Pérez Higuero, F.L.*
4. *Programa de Buenas Prácticas de Preparación en Farmacia. Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires. Marzo 2003 Consultado en: <http://www.colfarma.org.ar/Cient%-C3%ADfica/Lists/BPPF/AllItems.aspx>*
5. *Tratado de Buenas Prácticas de Elaboración en Preparados Magistrales y Oficinales. Colegio Oficial de Farmacéuticos y Bioquímicos de la Capital Federal. Octubre 2001. Consultado en: <http://www.cofybcf.org.ar/download/Manual%20BPEM%20Final.doc>*
6. *Vila Jato, José Luis Tecnología Farmacéutica.. Ed. Síntesis, Madrid, 1997.*

Presentamos una nueva edición de la revista de la Asociación Argentina de Farmacéuticos de Hospital y **todos pueden participar de ella!**

Invitamos a los profesionales de la disciplina a enviar colaboraciones para ser publicadas, previamente revisadas, en las diversas secciones como:

Trabajos originales: Escritos originales con la típica organización de este tipo de trabajos.

Cartas al editor: Serán bienvenidas las opiniones y comentarios que generen inquietudes y debates.

Comunicaciones de casos o reportes breves: formatos similares a los trabajos originales pero más concisos y enfocados en situaciones específicas.

Revisiones bibliográficas: Escritos que generen novedades de la disciplina.

¿Cómo enviar los escritos?

Antes que nada hay que leer las Normas de publicación, al final de la revista. Luego puede enviar un mail con el material a **publicaciones@aafhospitalaria.org.ar**

El material será recibido por los directivos de la AAFH quienes lo evaluarán y decidirán sobre el mismo.

Tenga en cuenta que su aporte es vital para el crecimiento y enriquecimiento profesional de farmacia hospitalaria. Esta revista no tiene otro fin que divulgar y generar conocimiento.

Desde ya agradecemos las colaboraciones.

Revista de la AAFH