



No. 05-043503-A-00009-0000

Fecha: 2012-11-28 16:44:32 Dep. 2020 DIR.NUEVASCR
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALI
Act. 329 CTOINFORMACION Folios: 39

Señor

SUPERINTENDENTE DE INDUSTRIA Y COMERCIO

E.

S.

D.

REF:

EXPEDIENTE 05-043-503 A

TÍTULO SOLICITADO: "PREPARACIÓN FARMACÉUTICA SÓLIDA
MOLDEADA POR COMPRESIÓN".

PUBLICACIÓN:

Gaceta 570 de 30 de noviembre 2006, número de
publicación 740

SOLICITANTE:

TAKEDA PHARMACEUTICALS COMPANY LIMITED.

PRIORIDAD:

JP 2002-294045 DE OCTUBRE 7 DE 2002

APODERADO:

EMILIO FERRERO

TRÁMITE:

Pronunciamiento sobre el Recurso de Reposición
contra la Resolución 19071 de marzo 29 de 2012,
por la cual se niega una patente de invención.

JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR, mayor de edad, identificado como aparece al pie de mi firma, reconocido apoderado de la sociedad **TECNOQUÍMICAS S.A.** en el asunto de la referencia, de manera respetuosa, y dentro de los términos de ley, me permito pronunciarme sobre el Recurso de Reposición presentado por el solicitante contra la Resolución 19071 de marzo 29 de 2012, por la cual se niega la solicitud 05-043-503A el privilegio de patente de invención.

I. PETICIÓN

Sírvase ratificar la negación del beneficio patentario a la solicitud contenida en el expediente 05-043-503A, por incumplir los requisitos materiales de patentabilidad establecidos por el Título II, Capítulo I de la Decisión 486 de 2000. Lo anterior, con base en los argumentos, fundamentos y pruebas que planteo en el presente memorial.

II. ARGUMENTOS SOBRE LOS FUNDAMENTOS DEL RECURSO Y MOTIVOS DE INCONFORMIDAD

En primer lugar, y teniendo en cuenta lo revelado en los documentos 05-043-503 y su divisional 05-043-503A ambos expedidos por la SIC, consideramos que, en adición a los argumentos planteados por el Señor Examinador en la Resolución que niega las solicitudes, el hecho que tanto en el capítulo reivindicatorio de la solicitud 05- 043-503 como en la solicitud divisional presente se conserven las mismas características técnicas, tales como el tamaño de partícula para la pioglitazona (1 a 25 micras contra 2 a 10 micras), el tamaño de partícula de la metformina (10 a 100 micras), la relación entre el tamaño de partícula de estos dos compuestos (0,5 a 15) y el recubrimiento a través de una película, lo que hace evidente el traslapamiento de materia entre estas dos divisionales.

Específicamente nos referimos a las reivindicaciones 2, 7 y 8 de la presente solicitud negada en comparación con la solicitud original 05-043-503 en sus reivindicaciones 1, 5 y 6, veamos:

EXP 05-043-503 A	EXP 05-043-503
2. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el ingrediente (1) tiene un tamaño medio entre 1 y 25µm, y el ingrediente (2) tiene un tamaño medio entre 10 y 100µm, siempre y cuando la relación de tamaño medio del ingrediente (2) con respecto al ingrediente (1) es de 0,5 a 15. 7. La preparación farmacéutica sólida moldeada por compresión de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, la cual es una preparación recubierta que comprende una tableta descubierta y un recubrimiento de película formado sobre la tableta descubierta, en donde la tableta descubierta contiene el ingrediente (1) en una cantidad de 0,5% a 10% por peso y el ingrediente (2) en una cantidad de 15% a 96% por peso, cada uno con base en la tableta descubierta.	1. Una preparación sólida que tiene una fase, en la cual la pioglitazona o una sal de la misma y la Metformina o una sal de la misma están uniformemente dispersas, en donde la relación de tamaño medio de la Metformina o una sal de la misma con respecto al tamaño medio de la pioglitazona o una sal de la misma es de 0,5 a 15; la pioglitazona o una sal de la misma tiene un tamaño medio de 2 a 10µm y la mtformina o una sal de la misma tiene un tamaño medio de 10 a 100µm, y el contenido de pioglitazona o una sal de la misma es de 0,01 a 15 partes por peso y el contenido de la Metformina o una sal de la misma es de 5 a 98 partes por peso, por 100 partes por peso de la preparación sólida. 5. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, caracterizada porque la pioglitazona o una sal de la misma es clorhidrato de Pioglitazona y la Metformina o una sal de la misma es Clorhidrato de

EXP 05-043-503 A	EXP 05-043-503
8. Un proceso para producir una tableta, el cual comprende las etapas de: (i) Granular (1) clorhidrato de pioglitazona con un tamaño medio de 1 a 25µm, (2) Clorhidrato de Metformina con un tamaño medio de 10 a 100µm, siempre y cuando la relación de tamaño medio de (2) clorhidrato de Metformina con respecto a (1) clorhidrato de Pioglitazona sea de 0,5 a 15, y (3) el aditivo, mientras se rocía un solvente que incluye un aglutinante; ii) secar los gránulos obtenidos; iii) Mezclar los gránulos con aditivos tales como excipientes, desintegrantes, aglutinantes o lubricantes para formar una mezcla uniforme; y iv) Moldear por compresión la mezcla a una presión de 5 a 35kN/cm2, para formar la tableta.	Metformina. 6. La preparación sólida de acuerdo con la reivindicación 5, caracterizada porque se cubre con una película.

Por su parte, la reivindicación 7 de la solicitud divisional carece aun de nivel inventivo, si tenemos en cuenta que en la manera amplia que se refiere a “(...) *una preparación recubierta que comprende una tableta descubierta y un recubrimiento de película (...)*”, es evidente para cualquier persona versada en la formulación de productos farmacéuticos, que en el estado de la técnica son diversos los métodos a través de los cuales se pueden recubrir formas farmacéuticas sólidas¹.

En relación con lo anterior, y dado que el Solicitante afirma en el recurso de reposición que en relación a D1 que no se considera una anterioridad válida para afectar la novedad de la solicitud negada dado que en ella no se mencionan “(...) *una dureza de 100 hasta 400 N, un coeficiente de variación que indica un contenido de uniformidad de la pioglitazona o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo de no mas de 6% y una propiedad de disolución superior (...)*”, refiriéndose a estas características de dureza, disolución y uniformidad de contenido; es relevante indicar que para todos estos valores existen rangos de valores aceptados dentro de los controles de calidad a los que se deben ajustar este tipo de formulaciones sólidas de administración oral, para que permitan la correcta liberación del principio o los principios activos. En otras palabras, obtener

¹ Vila Jato J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 146 a 155.

unos valores de dureza, de solubilidad o de distribución del principio activo diferentes a los reportados en el estado de la técnica, si bien pueden revelar novedad, no pueden sustentar nivel inventivo alguno, dado que dichos valores siempre deben estar dentro de los límites establecidos para el correcto funcionamiento de la forma farmacéutica como medicamento terminado. Tan es así, que precisamente ensayos tales como el de Paddle, es un ensayo rutinariamente utilizado para evaluar las características de disolución de las formas farmacéuticas sólidas de administración oral, puesto que simula las condiciones fisiológicas del estómago humano².

En otras palabras, las características con las que se busca reivindicar novedad por parte de la solicitud negada, corresponde a características mecánicas, posológicas y biofarmacéuticas que deben ser comprobadas y encontrarse dentro de intervalos adecuados para el correcto funcionamiento de una forma farmacéutica de administración oral tipo tableta³.

Finalmente, y en relación a lo descrito en la reivindicación 8, y sin demeritar el análisis de novedad hecho por el Señor Examinador a partir de D1, también es evidente que el procedimiento allí descrito corresponde a una procedimiento convencional de obtención de un comprimido a través de un granulado que se compacta⁴, tal y como cualquier persona versada en la formulación de productos farmacéuticos debe reconocer; lo que configuraría, eventualmente, una carencia irrefutable de nivel inventivo. El mismo análisis puede ser aplicado al contenido de las reivindicaciones 9 (granulación a través de lecho fluidizado)⁵, la reivindicación 10 (aglutinante)⁶ y la reivindicación 12 (excipientes mencionados como desintegrantes y lubricantes)⁷, puesto que todas estas características técnicas también hacen parte de un proceso de fabricación de tabletas, y por lo tanto carecen de nivel inventivo.

En conclusión, la solicitud correctamente denegada por la irrefutablemente carencia de novedad, tal y como lo ha decidido el Señor Examinador en su momento, eventualmente también se vería impedida para acceder al privilegio de

² USP Dissolution Apparatus 2 - Paddle (37°C). http://en.wikipedia.org/wiki/Dissolution_testing

³ Vila Jato. J. L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 135 a 142.

⁴ Vila Jato. J.L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas 107 a 131.

⁵ Ibíd. Páginas 113 y 114.

⁶ Ibíd. Páginas 91 a 105.

⁷ Ibíd. Páginas 91 a 105.

patente de invención, tal y como lo reclama el solicitante a través del recurso de reposición interpuesto, debido a sus claras falencias en el traslape de información técnica entre las divisionales solicitadas y la carencia irrefutable de nivel inventivo.

III. PRUEBAS

Ruego que se tengan como tales las siguientes, sin perjuicio de aquellas que el Despacho considere oficiosamente, las siguientes:

- Vila Jato. J. L. Tecnología Farmacéutica. Volumen II. Páginas citadas.
- Página de internet http://en.wikipedia.org/wiki/Dissolution_testing

Señor Superintendente,



JOSÉ LUIS REYES VILLAMIZAR

C.C. No. 79.152.473 (Usaquén)

T.P. No. 44655 del C. S. J.

más, si se toman las debidas precauciones en la formulación, no se plantean incompatibilidades entre sus componentes.

- *Identificación.* La gran variedad de formas, así como el empleo de marcas, letras, colores, etc., permiten su fácil identificación, lo que puede resultar muy útil en situaciones de intoxicación.
- *Liberación controlada.* Es posible modular, mediante un diseño adecuado, la velocidad y el lugar de liberación del fármaco, en función de los objetivos terapéuticos.
- *Coste.* Los modernos métodos de fabricación, capaces de una producción a gran escala, con elevados rendimientos, hacen de los comprimidos la forma de dosificación oral de más bajo coste.

Sin embargo, algunas limitaciones alejan a los comprimidos de la forma posológica ideal. Estas son debidas, en ocasiones, a las características del fármaco, como cuando se exige una dosificación elevada o se trata de sustancias difícilmente humectables o inestables a la compresión. Otros inconvenientes están relacionados más directamente con la forma farmacéutica:

- *Ingestión.* Algunos pacientes, en especial los lactantes, ancianos, adultos en grave estado o pacientes con sonda nasogástrica, no pueden ingerir el comprimido. Su trituración es desaconsejable en muchos casos, por modificar características diseñadas para garantizar su estabilidad y eficacia terapéutica.
- *Fabricación.* A pesar de los avances tecnológicos, la fabricación de comprimidos es compleja y exige numerosos controles a fin de garantizar una óptima dosificación y absorción de los fármacos.
- *Biodisponibilidad.* Se pueden plantear problemas de biodisponibilidad, ya que los comprimidos deben disgregarse y dispersarse en los fluidos biológicos antes de la disolución de los principios activos. De hecho, al ser una forma compacta, si la disgregación no se realiza de forma rápida, puede retrasar la absorción e incluso ser perjudicial para la mucosa del tubo digestivo.

2.2.4. Componentes de la formulación

Los principios activos constituyen, desde el punto de vista terapéutico, los componentes esenciales de un comprimido. Un análisis detallado de las características físicoquímicas del fármaco resulta fundamental para el posterior desarrollo de la formulación. La caracterización de sus propiedades, en los estudios de preformulación y farmacológicos, permitirá determinar la dosis que hay que incorporar en el comprimido, el tamaño final, la forma y el peso, las posibles incompatibilidades con otros componentes de la formulación, la estabilidad, el punto de fusión, el tamaño de partícula, la solubilidad, etc. Otro aspecto fundamental, estrechamente relacionado con el fármaco que se formula, es el lugar y la extensión que se desea para

su absorción en el tracto gastrointestinal. Así, si el fármaco se absorbe adecuadamente en el estómago o el intestino, el comprimido puede diseñarse para ser disuelto y disgregado a nivel del estómago. Si el proceso de absorción está condicionado por la disolución, entonces deben buscarse estrategias para mejorar o promover la solubilidad, tales como reducir el tamaño de partícula, la formación de sales, etc. Por otra parte, si el principio activo no es estable en los fluidos del tracto gastrointestinal, debe recurrirse a alguna forma de protección del mismo, como puede ser el recubrimiento entérico, o formular el comprimido para la absorción bucal o sublingual; este último tipo de solución también sería adecuado para administrar sustancias que experimentan un marcado efecto de primer paso, como por ejemplo el trinitrato de glicerilo.

La obtención de comprimidos, con los equipos actualmente disponibles, requiere que el material que se va a comprimir posea ciertas características físicas y mecánicas: capacidad de fluir libremente, cohesividad y lubricación. La mayoría de los principios activos no poseen, por sí mismos, todas estas propiedades, y es necesaria la adición de una serie de adyuvantes, materiales inertes, conocidos como excipientes, que se pueden clasificar de acuerdo con la función que cumplen en el comprimido. Así, un primer grupo lo constituyen los materiales que tienen por objeto conferir a la formulación características adecuadas para su manipulación y compresión satisfactorias, tales como el flujo y la cohesividad. En este grupo se incluyen los diluyentes, aglutinantes, adsorbentes, deslizantes y lubricantes. Un segundo grupo de sustancias, que tiene como fin conferir características físicas y biofarmacéuticas deseables al comprimido, comprende los disgregantes, humectantes, estabilizantes, aromatizantes, colorantes, saborizantes y agentes edulcorantes. Mención especial merecen los denominados excipientes de compresión directa que deben actuar simultáneamente, al menos, como los diluyentes, los aglutinantes, los disgregantes y los lubricantes.

Las propiedades físicas, químicas y fisicoquímicas, así como las características organolépticas de los excipientes, como componentes de la formulación, deben estar correctamente caracterizadas para garantizar su adecuada utilización. Existen algunos manuales que describen de manera exhaustiva las características de los excipientes más utilizados, y que resultan de gran utilidad para la correcta selección de los mismos en la formulación; un ejemplo representativo de ellos lo constituye el *Handbook of Pharmaceutical excipients*, editado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica de Gran Bretaña. A continuación se revisan brevemente los distintos tipos de excipientes empleados en la elaboración de comprimidos.

A) Diluyentes

Un gran número de fármacos se utilizan a dosis relativamente bajas, inferiores a 50 mg; en estos casos, para producir comprimidos de un tamaño razonable (diámetro de 5 a 10 mm), se requieren cantidades de diluyentes que permitan la compresión adecuada del material.

metro > 5 mm), se precisa la adición de agentes diluyentes. Otra razón que justifica en ocasiones el uso de diluyentes la constituye la existencia de algún tipo de incompatibilidad entre los componentes de la formulación, ya que, por dilución, se reduce el contacto entre las sustancias incompatibles. Entre las cualidades exigibles a un buen diluyente destacan el ser química y fisiológicamente inerte, presentar una buena capacidad de compresión, ser fácilmente digerible, ser barato y presentar un sabor tolerable. Además, en general, se recurre a diluyentes que cumplan alguna otra función adyuvante (adsorbente, disgregante, aglutinante...). Su selección, en cada caso concreto, debe hacerse en función de propiedades tales como su solubilidad en agua, su poder adsorbente, neutralidad, acidez o alcalinidad, etc. Interesa destacar también que, dada la proporción relativamente elevada en la que se añaden este tipo de excipientes, su humedad de equilibrio desempeña un importante papel, ya que, si es elevada, puede causar la alteración de ciertos fármacos.

La sustancia más utilizada como diluyente es la lactosa, fácilmente soluble en agua, de sabor agradable, con baja capacidad de adsorber humedad y con buenas características de compresión; presenta como desventaja su precio y sus malas características de flujo, aunque ésta última puede resolverse recurriendo a la forma obtenida por desecación en lecho fluido o por atomización. Debido a los problemas derivados de la intolerancia de ciertos pacientes a la lactosa, la administración sanitaria obliga a los fabricantes a especificar en el envase si la especialidad contiene dicha sustancia.

Los almidones, en estado seco, constituyen los diluyentes insolubles más utilizados, por su bajo precio y por sus propiedades disgregantes, adsorbentes y aglutinantes. Su mayor inconveniente es que adsorben fácilmente humedad atmosférica, debido a que presentan valores de humedad de equilibrio relativamente altos (11-18%), pudiendo causar problemas de inestabilidad en fármacos hidrolábiles. Actualmente, se recurre al empleo de almidón de maíz y ciertos derivados modificados por tratamientos físicos o químicos para mejorar algunas de sus características, como la compresibilidad, la capacidad de disgregación y el flujo (Sta-Rx 1500®, Cellutab®, Primojel®), y que tienen aplicación en la compresión directa. Debido a la presencia de gluten, el uso de almidones en la formulación también es de declaración obligatoria en el envase. Otros glúcidos, habitualmente utilizados como diluyentes, son la sacarosa, la celulosa micocristalina y el manitol. Asimismo, algunas sales inorgánicas pueden utilizarse como diluyentes; destaca, por sus adecuadas características para la compresión, el fosfato dicálcico, insoluble en agua, con buenas propiedades de flujo y menor capacidad de adsorber agua que la lactosa, lo cual le hace idóneo en la formulación de fármacos higroscópicos. Una variante de esta sal es el Emcompress®, que contiene entre un 5 y un 20% de otros componentes (almidón, estearato magnésico, celulosa microcristalina y Primojel®), con lo que se consigue mejorar sus características de compactación y disgregación. El cuadro 2.3 recoge algunas características de los diluyentes más utilizados.

CUADRO 2.3
Comparación de las propiedades de algunos diluyentes de uso habitual

DILUYENTE	A	B	C	D	E	F	G
Dextrosa	3	2	4	2	1	2	3
Lactosa desecada	3	5	4	3	1	2	4
Lactosa anhidra	2	3	4	4	5	2	4
Sacarosa	4	3	5	4	4	1	4
Almidón	2	1	0	4	3	3	3
Sta-Rx 1500®	3	2	2	4	3	2	4
Fosfato dicálcico	3	4	1	2	1	2	5
Emcompress®	3	4	0	4	1	1	5
Celulosa microcristalina	5	1	0	2	0	4	5

A: compresibilidad; B: flujo; C: solubilidad; D: disgregación; E: higroscopicidad; F: capacidad lubricante; G: estabilidad. Escala desde 0 (nula) a 5 (buena/alta)

B) Adsorbentes

Los adsorbentes son sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco. Resultan útiles cuando se desea comprimir fármacos de naturaleza líquida o de consistencia pastosa, como pueden ser las vitaminas liposolubles, los aceites esenciales y determinados extractos fluidos, o bien mezclas eutécticas incorporadas en la formulación. El ejemplo más representativo del uso de estos excipientes es la preparación de comprimidos de nitroglicerina. En la actualidad, una alternativa en la formulación de este tipo de sustancias es la microencapsulación. Los adsorbentes más empleados, que cumplen a la vez otras funciones, son el almidón, la lactosa, la celulosa microcristalina, la bentonita, el caolín, el óxido de silicio coloidal (Aerosil®), el fosfato de calcio y el carbonato magnésico.

C) Aglutinantes

Las sustancias sólidas que actúan como adhesivos y cohesivos entre las partículas de materiales pulverulentos sometidos a la acción de la presión para formar gránulos, reciben el nombre de aglutinantes. Además, los aglutinantes aumentan la resistencia a la fractura y disminuyen la friabilidad del comprimido. Generalmente, están constituidos por macromoléculas de cadena larga que, en forma de dispersión, dejan, después de evaporarse el disolvente, una película de gran adhesividad que permite la agregación de las partículas. Aunque también pueden utilizarse en seco, lo más frecuente es incorporarlos como dispersión para asegurar una distribución más homogénea y porque la mayoría de los aglutinantes necesi-

tan humedad para ser adhesivos. Los disolventes de uso más frecuente son el agua y mezclas hidroalcohólicas de diferente graduación.

Los aglutinantes de origen natural más usados han sido la acacia, la goma de tragacanto, la gelatina, el mucílago de almidón y el almidón hidrolizado. Sin embargo, están siendo sustituidos en las nuevas formulaciones por aglutinantes de origen sintético, los más empleados de los cuales son la polivinilpirrolidona y diferentes derivados de la celulosa (metilcelulosa, etilcelulosa, carboximetilcelulosa sódica e hidroxipropilmetilcelulosa).

El cuadro 2.4 recoge los aglutinantes más utilizados, especificando el margen de concentraciones recomendadas y el sistema de granulación para el que están indicados.

CUADRO 2.4
Aglutinantes: proporción y solventes utilizados

AGLUTINANTE	CONCENTRACIÓN (% DE FORMULA)	SOLVENTES
Goma acacia	2-5	Agua, alcohol-agua
Goma de tragacanto	1-3	Agua (mucílago)
Gelatina	1-4	Agua
Sacarosa	2-20	Agua
Almidón	1-4	Agua (pasta)
Alginato sódico	3-5	Agua
Metilcelulosa	1-4	Agua
Carboximetilcelulosa sódica	1-4	Agua
Etilcelulosa	0,5-2	Alcohol
Hidroximetilcelulosa	1-4	Agua, alcohol-agua, cloroformo, cloruro de metileno y mezclas con alcohol
Polivinilpirrolidona	2-5	Agua, alcohol, alcohol-agua

D) Disgregantes

Durante el proceso de compresión, un sistema de partículas de elevada área superficial se transforma en una masa sólida de baja porosidad. Para que el comprimido pueda ceder el principio activo en estas condiciones, es necesario que los fluidos del tracto gastrointestinal tengan acceso al fármaco, lo cual no plantea dificultades si la masa del comprimido es muy soluble en agua, pero, si no es así, es posible que el comprimido atraviese el tracto gastrointestinal sin liberar el fármaco en su totalidad.

Los disgregantes se añaden a la formulación para promover y acelerar la desintegración del comprimido cuando se pone en contacto con medios de naturaleza

acuosa o jugos digestivos. Su objetivo es provocar la rápida disgregación del comprimido, así como incrementar el área superficial de los fragmentos del mismo con el fin de conseguir la rápida liberación del principio activo. Algunos investigadores sugieren que la disgregación consiste en la ruptura de las uniones formadas durante la compresión, tales como fuerzas de Van der Waals, uniones capilares, puentes de hidrógeno, uniones de fusión o disolución parcial de superficies, posterior recristalización, etc. El proceso de disgregación del comprimido está condicionado, fundamentalmente, por la solubilidad del fármaco, la fuerza de compresión aplicada, la porosidad del comprimido y el tipo y proporción del disgregante añadido a la formulación.

La figura 2.21 recoge un esquema de las etapas de disgregación y disolución como pasos previos a la absorción de un fármaco administrado en forma de comprimido. La velocidad de liberación del fármaco es mayor a partir de las partículas disgregadas que del comprimido entero o de sus fragmentos.

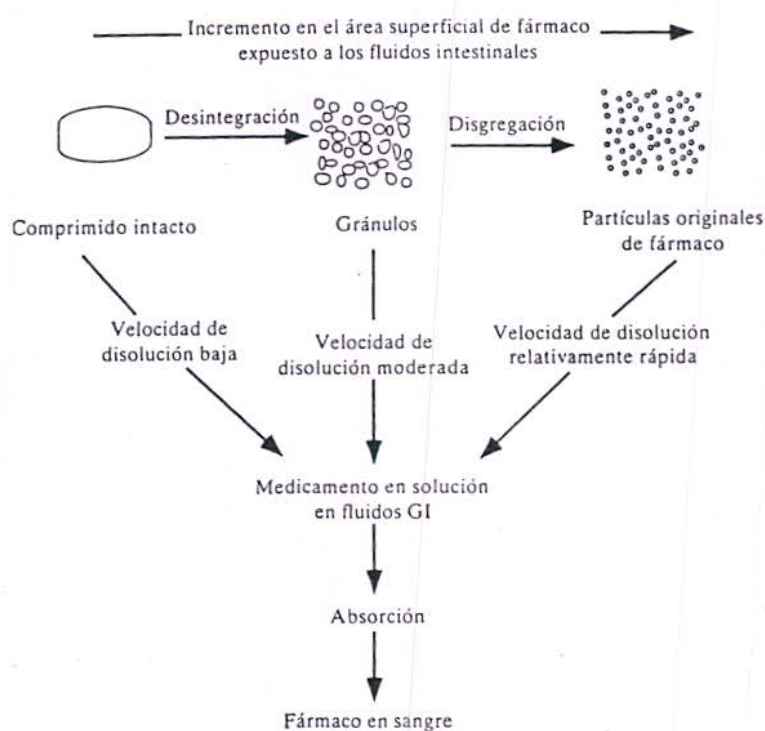


FIGURA 2.21. Representación de las fases de desintegración y disolución a partir de un comprimido.

Los disgregantes utilizados en los comprimidos pueden actuar por diferentes mecanismos:

- Aumentando de volumen al ponerse en contacto con los fluidos acuosos, lo que favorece la separación de las partículas que constituyen el comprimido, incrementando la superficie específica y, en consecuencia, la velocidad de disolución.
- Disolviéndose en el agua y formando en el comprimido unos canalículos o capilares que facilitan la penetración de los fluidos y, por tanto, su desmoronamiento.
- Reaccionando con el agua para dar lugar a la liberación de un gas, habitualmente dióxido de carbono.

Entre los disgregantes que actúan por el primer mecanismo figuran el almidón y sus derivados, utilizados con este fin por sus buenas propiedades y bajo coste. El almidón se utiliza en una proporción de entre el 2 y el 10% del peso del comprimido. Los almidones modificados, tales como el glicolato sódico de almidón (Primojel® y Explotab®), se utilizan, sin embargo, en proporciones mucho más bajas (0,5-5%). El almidón y, en general, los disgregantes pueden incorporarse a la formulación de diferentes formas. Por ejemplo, pueden añadirse en su totalidad con los otros componentes para ser mezclados y granulados por vía húmeda, añadirse en seco sobre los gránulos previamente desecados o bien añadir aproximadamente dos tercios antes de la granulación húmeda y el resto en seco, sobre los gránulos desecados. La ventaja de este último tipo de incorporación es que el tiempo de disgregación mejora en comprimidos que contienen fármacos u otros componentes, como los lubricantes, que repelen el agua y pueden impedir que el comprimido se humecte y disgrege adecuadamente, retrasando la disolución del fármaco.

La celulosa microcristalina (Avicel®) es un polvo que posee una buena capacidad disgregante condicionada por el tamaño de partícula (30-85 µm). Algunos derivados de la celulosa, como la carboximetilcelulosa y la metilcelulosa, entre otros, también presentan características disgregantes, aunque en menor proporción que los disgregantes clásicos. Arcillas, como Veegun HV y bentonita, se utilizan como disgregantes en proporciones próximas al 10%, aunque su uso está limitado a menos que se incorporen a la formulación colorantes para modificar su apariencia; además, son menos eficaces como disgregantes que la mayoría de los nuevos polímeros y almidones modificados, que pueden incrementar su volumen en presencia de agua entre un 200 y 500%. Otros disgregantes de este grupo, utilizados con frecuencia, son resinas de intercambio catiónico (Amberlita IRP 88®), polivinilpirrolidona reticulada insoluble (Kollidon CC®), alginatos, agar-agar, gelatina y polímeros del ácido acrílico (Carbopol®).

Entre los disgregantes que actúan por acción capilar cabe destacar algunas sustancias marcadamente hidrosolubles, como el cloruro sódico y la lactosa, utilizadas con mucha menor frecuencia que las anteriores.

El tercer grupo de disgregantes está compuesto por aquellos que, puestos en contacto con agua, dan lugar a la formación de un gas. Este gas se produce al reaccionar en medio acuoso un bicarbonato, habitualmente sódico, con un ácido orgá-

nico, como el cítrico o tartárico. Estas mezclas ácido-base se incorporan al comprimido en una proporción del 10%, que produce una efervescencia suficiente para provocar la disgregación del mismo.

Existen otros procedimientos para facilitar la disgregación de comprimidos, como la adición de un agente tensoactivo que, aun no actuando como verdadero disgregante, favorece la humectación del comprimido facilitando su disgregación. Un aspecto de interés en aquellos comprimidos que contienen sustancias hidrófobas. El más empleado es el dioctilsulfosuccinato sódico, en proporción del 0,5%.

También pueden utilizarse algunos enzimas que actúen directamente sobre el aglutinante, tales como las celulasas, las amilasas, las hemicelulasas, las proteasas y las carragenasas, etc.

El cuadro 2.5 recoge algunos de los disgregantes más habituales en la formulación de comprimidos.

CUADRO 2.5
Disgregantes más utilizados y sus proporciones en la formulación

DISGREGANTE	CONCENTRACIÓN EN EL GRANULADO (% EN PESO)
Ácido algínico y alginatos	2-10
Dióxido de carbono	
Resinas de intercambio iónico	
Silicato aluminico magnésico	> 10
Metilcelulosa	2-10
Celulosa microcristalina	> 10
Laurilsulfato sódico	0,1-0,5
Almidón	2-10
Almidón de maíz modificado	0,5-5
Carboximetilcelulosa	1-2
Almidón glicolato sódico	1-10
Polivinilpirrolidona reticulada	

E) Agentes antifricción

Durante las distintas fases del ciclo de la compresión pueden presentarse problemas de fricción de diferente naturaleza. Así, en la tolva de alimentación existe fricción entre los gránulos, lo que hace perder carga gravitacional al granulado, provocando un flujo deficiente. Otros tipos de fricción se presentan entre la superficie del comprimido y los punzones y paredes de la matriz. Para evitar los problemas derivados de la fricción gránulo-gránulo y gránulo-metal es necesaria la adición

ción de agentes antifricción que, de acuerdo con la función que cumplan, pueden ser clasificados en deslizantes, que facilitan el flujo al disminuir la fricción entre gránulos; antiadherentes, que evitan la adherencia de los gránulos a los punzones y a la matriz, y lubricantes o agentes antifricción propiamente dichos, que reducen la fricción entre las partículas durante la compresión, lo que asegura una mejor transmisión de la fuerza de compresión en la masa del polvo o granulado, y reducen las fuerzas de reacción que aparecen en las paredes de la matriz. Además, estos agentes proporcionan un acabado correcto al comprimido, al conferirle brillo y ausencia de tacto pulverulento. Estas tres clases de agentes se describen conjuntamente porque presentan funciones solapadas, de forma que una sustancia antiadherente suele ser también un buen lubricante y presentar propiedades deslizantes.

No obstante, los agentes antifricción utilizados en la fabricación de comprimidos, no ejercen con la misma eficacia las tres funciones citadas (cuadro 2.6), por lo que suele recurrirse al uso de mezclas para asegurar una adecuada solución a los problemas de fricción.

CUADRO 2.6
Funciones de algunos agentes antifricción usados en la fabricación de comprimidos

AGENTE ANTIFRICCIÓN	CONCENTRACIONES HABITUALES	PROPIEDADES DESLIZANTES	PROPIEDADES ANTIADHERENTES	PROPIEDADES LUBRICANTES
Estearatos metálicos	≤1%	Pobre	Buena	Excelente
Talco	1-5 %	Buena	Excelente	Pobre
Ácido esteárico	1-5%	Nada	Pobre	Buena
Ceras de alto punto de fusión	3-5%	Nada	Pobre	Excelente
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Pobre

La adición de estos agentes, en forma de polvo fino, debe realizarse sobre el granulado seco, como paso previo a la compresión. Su eficacia está condicionada por el tamaño de partícula, de forma que cuanto mayor superficie específica presente menores proporciones de lubricante (0,25-4%) serán necesarias para rodear completamente la superficie de los gránulos. Algunos lubricantes pueden incorporarse en forma de disolución en un solvente orgánico, el cual garantiza su distribución homogénea, y someterse a evaporación antes de la compresión.

Los *deslizantes*, añadidos para mejorar las propiedades de flujo, pueden actuar por interposición entre las partículas del granulado y formar una capa protectora que reduce de este modo la fricción interparticular y la tendencia a su adhesión. Además, al introducirse en las rugosidades de los gránulos, hacen su forma más regular y facilitan el llenado homogéneo de la matriz. El almidón y el talco han sido tradicionalmente los deslizantes más empleados; sin embargo, en la actualidad, los derivados del silicio, finamente divididos, se están utilizando con éxito

como inductores del flujo, con la ventaja de ser efectivos a proporciones mucho más bajas que los anteriores.

Los *antiadherentes* son necesarios cuando alguno de los componentes de la formulación tiene fuerte tendencia a adherirse a la matriz y los punzones metálicos produciendo superficies rugosas o deterioro en el comprimido. El talco, el almidón de maíz y algunos derivados del silicio (Aerosil®, Cab-O-Sil® o Syloid®), mencionados anteriormente como agentes deslizantes, presentan también buenas propiedades antiadherentes. Hay que destacar, asimismo, las excelentes propiedades antiadherentes de los estearatos metálicos (Ca, Mg).

Debido a que los agentes *lubricantes* actúan en la interfase gránulo-metal, deben incorporarse al final de la etapa de precompresión, evitando un mezclado excesivo para que la máxima cantidad posible del lubricante quede retenida en la superficie de las partículas. El ácido esteárico y sus sales cálcica y magnésica son lubricantes muy eficaces, aunque estos últimos, por su carácter alcalino, son incompatibles con algunos fármacos, como la aminofilina, la anfetamina y el ácido acetilsalicílico. No obstante, el estearato de magnesio es muy utilizado en la fabricación de comprimidos, en parte debido a su tendencia a migrar, durante la compresión, hacia la interfase con la pared de la matriz, alcanzando elevadas concentraciones en la superficie del comprimido.

El talco es, probablemente, el lubricante más empleado después de los estearatos, por presentar, además, buenas propiedades deslizantes y antiadherentes. Sin embargo, plantea algunos problemas: es abrasivo, a menos que esté muy finamente pulverizado, y suele contener como impureza trazas de hierro, lo que origina incompatibilidad con sustancias cuya degradación es catalizada por este metal. Las parafinas líquidas, particularmente las de baja viscosidad, resultan útiles también como lubricantes, en especial en comprimidos coloreados, ya que evita el riesgo de aparición de manchas.

La naturaleza hidrofóbica de los lubricantes citados y su disposición cubriendo la superficie del granulado dificulta la penetración de agua en el comprimido, lo que produce un aumento del tiempo de disgregación que se traduce en un descenso en la velocidad de disolución que, a su vez, puede condicionar la biodisponibilidad del principio activo. Además, la fuerza de las uniones interparticulares responsables de la integridad del comprimido, puede disminuir en presencia del lubricante y dar lugar a un comprimido menos consistente (figura 2.22), lo que hace aconsejable utilizar estos agentes en la mínima proporción posible. No obstante, una lubricación inadecuada puede ser causa de diferentes defectos del comprimido; así, se origina una mayor resistencia a la eyección, con la consiguiente aparición de estrías verticales en los bordes del comprimido y una tendencia a la adhesión a los punzones que da lugar a una superficie de aspecto rugoso y mate (*picking*).

En aquellos casos en que el efecto del lubricante hidrófobo puede condicionar la biodisponibilidad y cuando se requiere una completa disolución en agua de los comprimidos (comprimidos hipodérmicos y efervescentes), ha de recurrirse a la utilización de lubricantes solubles, mucho menos eficaces que los anteriores.

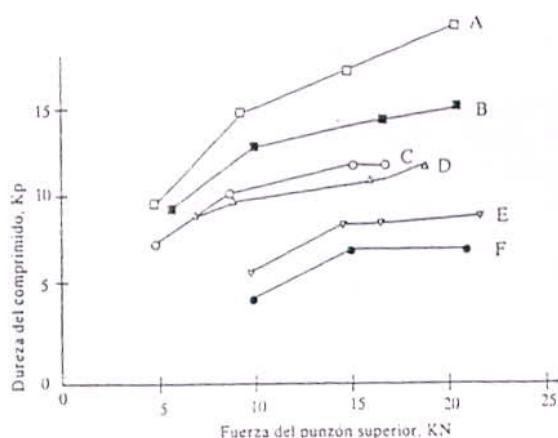


FIGURA 2.22. Influencia del tipo y cantidad de lubricante sobre la dureza del comprimido, en función de la fuerza de compresión. A: sin lubricante; B: talco 1%; C: estearato magnésico 0,1%; D: estearil fumarato sódico 1%; E: estearato magnésico 0,5%; F: estearato magnésico 1%.

Entre los principales lubricantes solubles se incluyen las sales orgánicas de sodio (acetato, benzoato y oleato) en proporciones relativamente altas (> 4%) que confieren al comprimido un sabor desagradable, los polietilenglicoles de alto peso molecular (Carbowax® 4000 y 6000), DL-leucina y algunos agentes surfactantes del tipo de los alquilsulfonatos, particularmente el laurilsulfato sódico.

F) Solventes de humectación

Para llevar a cabo la granulación por vía húmeda, se precisa un líquido de humectación, habitualmente el agua. En aquellos casos en que la adición de agua plantee problemas de hidrólisis suele sustituirse por alcohol etílico, alcohol isopropílico o solventes volátiles metilados de uso industrial, que presentan un coste más bajo.

La selección del solvente de humectación depende de la naturaleza del polvo que se va a granular, al cual debe disolver sólo parcialmente. De hecho, una solubilización excesiva conlleva una aglomeración de las partículas del granulado, que forman una masa compacta; por el contrario, si la solubilización es insuficiente, no habrá una cohesión adecuada en el granulado, el cual revertirá, tras el proceso de secado, al estado de polvo. La utilización de un solvente adecuado asegura la recristalización de la fracción disuelta de polvo, formando puentes de unión sólidos entre las partículas.

Por último, cabe destacar la importancia de eliminar totalmente las trazas del solvente durante el proceso de secado, entre otras razones para evitar problemas de toxicidad y que los comprimidos presenten un olor inapropiado.

G) Colorantes

Los colorantes se incorporan a la formulación con el fin de mejorar el aspecto del comprimido; sin embargo, además de su valor estético, sirven para distinguir un producto de otro y como control durante el proceso de fabricación. Los colorantes usados en comprimidos están limitados a aquellos que están certificados por la FDA como FD&C (*Food, Drug & Cosmetic*) y D&C (*Drug & Cosmetic*). Estos colorantes incluyen los pigmentos sintéticos, sus lacas (pigmentos adsorbidos, generalmente sobre hidróxido de aluminio) y ciertos colorantes naturales y derivados, aunque estos últimos suelen ser mucho menos estables. Los colorantes solubles son aplicados como solución en el agente granulante, mientras que las lacas y los pigmentos insolubles se incorporan como polvos secos junto con una parte del diluyente, contribuyéndose durante el proceso de mezclado con el resto de los componentes de la formulación o bien en la etapa final de mezclado. La FDA regula las cantidades de colorantes que pueden ser añadidos a la formulación; se establece, de forma general, que la cantidad añadida no ha de sobrepasar el 0,05%. Cuando se recurre a la granulación húmeda, deben tomarse precauciones (secado lento a bajas temperaturas, con agitación) para evitar la migración del color durante el proceso de secado, ya que ésta conferiría a los comprimidos una apariencia moteada, debida a la desigual distribución del color. En cualquier comprimido coloreado debe probarse la resistencia de la formulación a los cambios de color cuando se expone a la luz.

H) Saborizantes y aromatizantes

Los saborizantes y aromatizantes tienen como objeto enmascarar el sabor de la formulación, aunque su uso se limita, generalmente, a los comprimidos masticables u otros destinados a ser disueltos en la boca. En general, aquellos que son solubles en agua tienen poca aplicación en la fabricación de comprimidos, debido a su escasa estabilidad, recurriéndose al uso de aceites esenciales, dispersados en arcillas u otros adsorbentes o microencapsulados (aromas en polvo). La máxima cantidad de aceite que puede ser añadida al granulado, sin afectar a las características de compresibilidad, está entre 0,5 y 0,75%. Cantidades superiores pueden ocasionar problemas de flujo del granulado y de cohesión entre las partículas. Habitualmente, se añaden en forma de gránulos desecados por atomización, después de las operaciones que requieren calor; si se trata de aceites, éstos se atomizan en forma de solución alcohólica, sobre el granulado. Entre los saborizantes más empleados se pueden citar los fenoles (mentol, timol, eugenol...), ciertos aldehídos aromáticos, las esencias frutales y el chocolate, por ser un buen agente capaz de enmascarar sabores amargos.

Los edulcorantes constituyen un caso particular de los saborizantes, muy útiles para enmascarar, junto con los aromas frutales, el gusto ácido. Algunos de los excipientes habitualmente incorporados al comprimido, como la lactosa, el manitol,

dextrosa y la sacarosa, entre otros, poseen ya un sabor dulce, a veces suficiente por sí mismo, pero que en otras ocasiones debe potenciarse con la adición de otros agentes de elevado poder edulcorante, como la sacarina y el aspartamo. Los edulcorantes que no son azúcares tienen la ventaja de poder ser añadidos en pequeñas cantidades, no influyendo apenas en las características físicas del granulado.

1) Otros coadyuvantes

Existen situaciones específicas que requieren la adición de otras sustancias auxiliares; así, por ejemplo, para compensar las propiedades hidrofóbicas de determinados componentes, pueden utilizarse como agentes humectantes los tensoactivos. También se pueden incorporar a la formulación sustancias tampón o reguladoras (carbonatos, fosfatos y gluconatos de calcio, citratos de sodio o calcio, aminoácidos...), no sólo con el fin de proteger a los principios activos contra las variaciones de pH, sino también para reducir la acción irritante de algunos fármacos sobre las mucosas.

1) Excipientes de compresión directa

Los excipientes de compresión directa son sustancias inertes capaces de compactarse sin dificultad cuando se les adicionan y mezclan cantidades importantes de fármaco. La máxima proporción de material no comprensible, habitualmente constituido por el o los principios activos, que puede incorporar el excipiente para formar el comprimido se conoce como "capacidad de compresión". En general, a menos que el fármaco pueda comprimirse por sí mismo, la cantidad de éste presente en el comprimido se limita como máximo a un 25%. No obstante, existen mezclas granuladas de excipientes de introducción más reciente que son capaces de comprimir adecuadamente con proporciones superiores al 80% de principio activo. Además, este tipo de excipientes deben ser capaces de promover una buena disgregación y tener unas adecuadas propiedades organolépticas.

Los excipientes de compresión directa deben presentar características adecuadas en lo que se refiere a las siguientes propiedades:

- *Tamaño de las partículas.* Esta propiedad determina la fluidez y capacidad de compresión del excipiente. Además, el tamaño debe ser tal que minimice la segregación en la operación de mezclado de excipientes con el fármaco. Por ello, la mayoría de estos excipientes se encuentran comercializados en diferentes tamaños de partícula.
- *Forma de las partículas.* Generalmente, la forma esférica es la que proporciona las mejores propiedades de flujo. Esta forma se consigue obteniendo los excipientes por desecación en lecho fluido o por atomización.

- *Estado cristalino y de hidratación.* Las diferentes formas polimorfas o de hidratación en las que pueden encontrarse algunos excipientes dan lugar a comportamientos diferentes en la compresión.
- *Desecación.* Es condición indispensable que los excipientes estén correctamente desecados y presenten una escasa humedad residual.
- *Densidad.* Se aconseja la utilización de excipientes de alta densidad, puesto que si el excipiente es ligero y esponjoso, su flujo será inadecuado y el peso del producto incorporado en la matriz resultará bajo y, en consecuencia, se obtendrán comprimidos finos y sin uniformidad de peso.

Entre las sustancias más utilizadas como excipientes de compresión directa se incluyen la lactosa monohidratada desecada por atomización, la lactosa anhidra, el fosfato dicálcico anhidro o dihidratado, el manitol, el sorbitol, la celulosa microcristalina y los almidones modificados. El cuadro-2.7 recoge ciertas características de algunos excipientes de compresión directa, junto con sus nombres comerciales.

CUADRO 2.7
Excipientes de compresión directa

EXCIPIENTE	NOMBRE COMERCIAL	CARACTERÍSTICAS
Celulosa microcristalina	Avicel PH	Buena compresibilidad No requiere adición de lubricante
Celulosa microfina	Elcema	
Lactosa desecada por atomización	Zeparox	Elevada compresibilidad Buenas propiedades de flujo Elevada densidad
Almidón modificado	Starch 1500	Buen disgregante
Coprecipitado de sacarosa-dextrina	DI-PAC	Buenas propiedades de flujo Sensible a la humedad
Dextrosa-maltosa	Emdex	
Fosfato dicálcico	Emcompress	Insoluble en agua Buenas propiedades de flujo

Ninguno de los excipientes citados reúne todas las características adecuadas para constituir, por sí solo, el excipiente de elección. Así, mientras unos presentan óptimas propiedades de flujo (lactosa, manitol, fosfato dicálcico), otros presentan perfiles más adecuados de presión-dureza y una mayor capacidad de incorporar fármacos (celulosa microcristalina, almidones modificados). En consecuencia, es una práctica habitual recurrir a mezclas de excipientes, con objeto de obtener una mejora sustancial de sus características individuales. Ejemplos de mezclas empleadas con resultados satisfactorios los constituyen la celulosa microcristalina con almi-

dón, la lactosa o el fosfato dicálcico. Este tipo de sustancias están adquiriendo cada vez más importancia en la formulación de comprimidos, y la continua investigación sobre el tema ha incrementado el número de excipientes de compresión directa disponibles y la cantidad de fármaco que pueden incorporar.

2.2.6. *Comprimidos obtenidos por compresión directa*

La importancia del proceso tecnológico en la elaboración de comprimidos, hace que éstos puedan clasificarse según el método de obtención en comprimidos obtenidos por compresión directa del fármaco o de una mezcla del fármaco con excipientes y comprimidos obtenidos por compresión de un granulado.

Por compresión directa se entiende la compresión de fármacos pulveriformes o de mezclas de éstos con coadyuvantes, sin tratamiento previo. Sólo un pequeño número de sustancias pueden comprimirse directamente con buenos resultados (bromuro y cloruro sódicos, yoduro potásico, ácido bórico, ácido acetilsalicílico...). Las propiedades que hacen posible la compresión directa son poco conocidas; se sabe que ello depende, en parte, del sistema de cristalización que adopta la sustancia, lo que condiciona su capacidad de deformación plástica y engarzamiento de partículas. Así, las sustancias cristalizadas en un sistema isométrico pueden, en la mayoría de los casos, comprimir directamente. Por el contrario, la compresión directa es prácticamente imposible en las sustancias de naturaleza orgánica que cristalizan en el sistema monoclinico o triclinico, como es el caso de la mayoría de las sustancias farmacológicamente activas. Estas consideraciones deben ser interpretadas como una regla orientativa, ya que algunas sustancias que cristalizan en los sistemas monoclinico y triclinico comprimen de forma directa.

Otros parámetros indicativos de la compresibilidad de las sustancias son los puntos de fusión y ebullición, que dan una idea de la cohesión intermolecular, la simetría molecular y la presencia de agua de cristalización. De igual modo, el tamaño de los cristales también parece influir en la capacidad de compresión; así, por ejemplo, el permanganato potásico sólo puede comprimirse directamente, en estado cristalino, a un determinado tamaño de partícula.

A la compresión directa se oponen las escasas fuerzas de ligazón entre las partículas, lo que da lugar a comprimidos con poca consistencia, y la escasa o mala capacidad de fluencia del polvo del que se parte. En consecuencia, las estrategias enfocadas a favorecerla serían:

- Modificar, por vía física, la estructura y propiedades de las partículas del fármaco, fundamentalmente el tamaño, la forma, el contenido en humedad, el estado cristalino, confiriéndoles las características deseables comentadas anteriormente en los excipientes de compresión directa.
- Emplear dispositivos de alimentación forzada para mejorar el flujo de las mezclas de polvos. Los alimentadores de flujo forzado son dispositivos mecá-

- Debido a que el proceso se realiza en seco, se produce gran cantidad de polvo y se generan cargas electrostáticas en los componentes durante las operaciones de pulverización y mezclado, las cuales pueden originar una distribución no uniforme del principio activo en el comprimido final.

Las etapas previas, utilizadas básicamente en la compresión directa, incluyen únicamente las operaciones de pulverización y mezclado. Un esquema de este método de preparación de comprimidos se recoge en la figura 2.23.

2.2.7. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado

La granulación tiene como objetivo la transformación de partículas de polvo cristalizado o amorfo en agregados sólidos más o menos resistentes y porosos denominados granulados. Las partículas se unen mediante enlaces interatómicos e intermoleculares de diferente naturaleza: fuerzas de Van der Waals, enlaces por puentes de hidrógeno, puentes sólidos de sustancias cristalinas, etc. El granulado constituye un estado intermedio, no sólo en la fabricación de comprimidos sino también de otras formas farmacéuticas como cápsulas rígidas, sellos y sobres, aunque puede utilizarse como tal.

Las principales razones por las que se recurre a la granulación son:

- Prevenir la segregación de los componentes en el mezclado de polvos, debidas a diferencias en el tamaño y densidad de las partículas de los componentes. Un granulado ideal (figura 2.24) contendrá todos los componentes de la mezcla en cada gránulo, evitando de esta forma la segregación de componentes.
- Mejorar las propiedades de flujo de la mezcla. Los gránulos obtenidos a partir de un sistema cohesivo son más grandes, esféricos e isodiamétricos que los componentes iniciales, mejorándose así la capacidad de flujo. Además, estas propiedades reducen las fuerzas de fricción y son menores los efectos de carga eléctrica.
- Aumentar las características de compresión de la mezcla. Ello se consigue por la homogénea distribución del aglutinante como película adhesiva en la superficie de las partículas dentro del granulado.
- Favorecer la expulsión del aire interpuesto. El aire se expulsa más fácilmente al comprimir un sólido constituido por gránulos que por un polvo fino.
- Reducir significativamente la cantidad de polvo generado en el proceso de fabricación. La liberación al medio de polvo que contenga un fármaco de gran actividad puede tener graves consecuencias sobre el personal que lo maneja.
- Reducir la higroscopicidad de la mezcla. Los componentes que son ligeramente higroscópicos en forma de polvo pueden adherirse y formar una pas-

ta. La granulación puede minimizar este inconveniente, ya que los gránulos, debido a su tamaño (menor superficie específica), adsorben menor cantidad de humedad, reteniéndola pero manteniendo una buena capacidad de fluencia.

- Mejorar la velocidad de disolución. Los aglutinantes utilizados para la granulación son sustancias hidrofílicas que, en general, facilitan la humectación del producto en el tracto gastrointestinal. En consecuencia, la velocidad de disolución del fármaco suele incrementarse.
- Incrementar la densidad del producto que se va a comprimir.

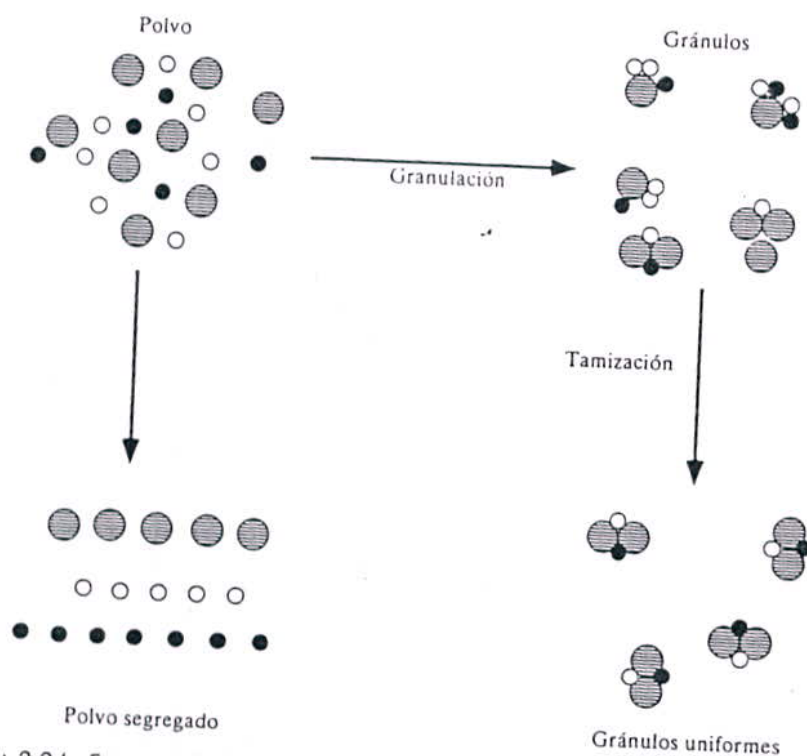


FIGURA 2.24. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación.

Previamente a la granulación deben realizarse operaciones de pulverización y mezclado de los polvos, el cual debe efectuarse en diferentes etapas. Cuando se procede a mezclar los componentes en forma de polvos para su posterior granulación o compresión se utilizan mezcladores energéticos, con intensa acción convectiva, como son los de cinta o de doble sigma (figura 2.25 a y b).

Una vez obtenido el granulado, deberá mezclarse con los disgregantes y lubricantes en polvo. En este caso, si se emplean mezcladores energéticos se destruirán

muchos gránulos y se generará, inadecuadamente, una cierta cantidad de finísimo, en este segundo tipo de mezclado, interesa utilizar equipos sin agitadores interiores, del tipo de los mezcladores de doble cono en "V" o los rotocuboides 2.25 c y d).

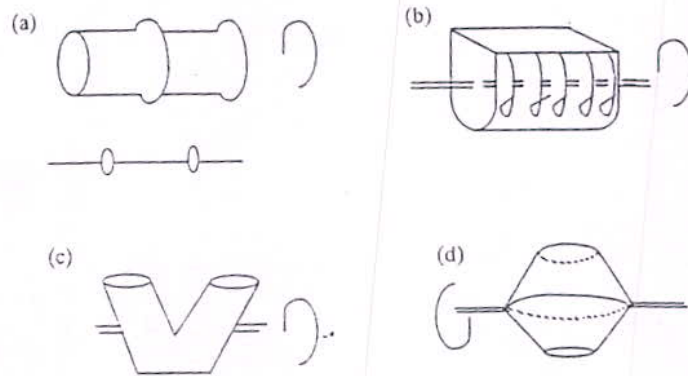


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más esférica y más densos que los formados en la granulación convencional.

A) Granulación por vía húmeda

La figura 2.26 recoge un esquema de las diferentes etapas que deben realizarse para obtener un comprimido por granulación húmeda. Inicialmente, se repasan los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado de los excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes, correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes:

- Humectación del polvo mezclado.
- Granulación del polvo humectado.
- Dsecación del granulado.
- Doble tamización.

La *humectación del polvo mezclado* tiene por objetivo conferir a las partículas, mediante la adición de un disolvente, unas características de adhesividad tales que sea posible la obtención de una masa adecuada para la granulación. La cantidad de disolvente que se adiciona constituye un factor decisivo en esta etapa. Un exceso de humedad dará lugar a la adherencia de la masa a la malla empleada para formar los gránulos y prolongará el tiempo de desecación. Por el contrario, una humedad insuficiente producirá un granulado friable, con una elevada proporción de polvo. Aunque la cantidad de humectante depende de la naturaleza de los componentes y del tamaño de gránulo deseado y, por ello, no se pueden establecer normas generales, una proporción adecuada suele estar comprendida entre 1/5 y 1/10 de la cantidad de sólido que se va a granular. En función de las propiedades de cohesión de los componentes del granulado, la humectación se realizará utilizando exclusivamente un disolvente de humectación o bien una solución del aglutinante en dicho disolvente. En cualquier caso, para garantizar una humectación homogénea de la masa, la adición debe realizarse mediante atomización. Aunque el aumento de tamaño de las partículas al aglomerarse tiene lugar fundamentalmente por acción de la película de agente aglutinante formada sobre ellas, a ello también puede contribuir otro segundo mecanismo si las partículas sólidas son solubles en el solvente de granulación. En este caso se produce una disolución parcial que da lugar a un solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recristalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

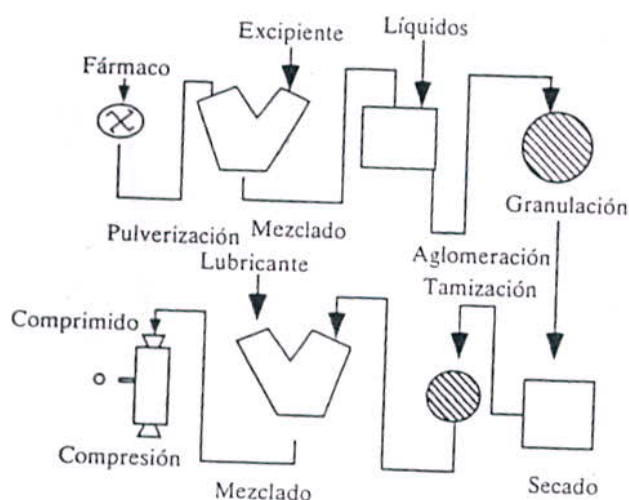


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación húmeda).

La humectación del polvo se lleva a cabo utilizando equipos de amasado, el recogido en la figura 2.27, donde se representa el esquema de un mezclador planetario utilizado en este proceso.

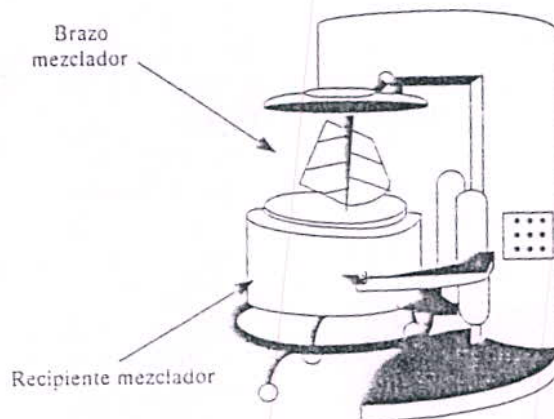


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada, tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños granos que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño del comprimido; se dispone de tablas que permiten la elección del tamiz más apropiado.

Es aconsejable que la malla del tamiz sea de acero inoxidable para evitar la liberación de iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación se realiza mediante distintos tipos de granuladores, los más utilizados de los cuales son los de tipo oscilante, que están constituidos por barras metálicas paralelas dotadas de un movimiento de vaivén que obliga a la masa humectada a pasar a través de un tamiz semicilíndrico (figura 2.28), dando lugar a gránulos de pequeño tamaño, porosos y de superficie relativamente lisa. Otro tipo de granuladores son los rotatorios, en los que la masa humectada es forzada a pasar a través de un tamiz ejerciendo presión mediante un rotor de paletas. El granulado obtenido suele ser más compacto y de mayor tamaño que el elaborado con los granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, fuerza ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

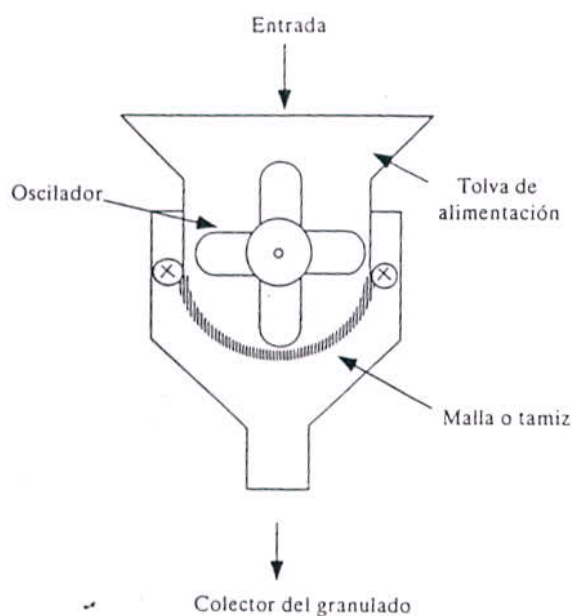


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

Una vez obtenido el granulado, se procede a su *dsecación* con objeto de eliminar el exceso de humedad. El grado de humedad considerado óptimo es del 2-3%, aunque dependerá, en cada caso, de las características particulares de los componentes incluidos en la fórmula. En este sentido, para determinar el punto final del proceso de secado, es importante conocer las humedades de equilibrio de los componentes mayoritarios del comprimido. En el caso de fármacos sensibles a la humedad y que, por tanto, requieren una *dsecación* profunda, deberán emplearse excipientes con baja humedad de equilibrio.

En general, se recomienda que el proceso de secado, cuando se lleva a cabo por calor, se realice lenta y gradualmente, para evitar problemas de inestabilidad térmica y la formación de una costra exterior que impida la evaporación del disolvente situado en el interior del granulado. Además, en los granulados que contengan azúcares o colorantes, esta precaución evitará la caramelización y el moteado, respectivamente.

Existen diferentes sistemas para llevar a cabo la *dsecación* del granulado. El secado en estufas o armarios de *dsecación* se utiliza con frecuencia, aunque este procedimiento presenta algunas desventajas importantes, como son la larga duración del proceso, la migración del material disuelto hacia la superficie del lecho de partículas del granulado, debido a que el solvente se elimina sólo de la parte más superficial, y la frecuencia con la que se agregan las partículas del granulado como consecuencia de la formación de puentes sólidos entre sus puntos de contacto.

Un método alternativo para secar el granulado es la utilización de equipos de lecho fluido, los cuales son mucho más rápidos y consiguen mantener separadas las partículas del granulado durante el proceso de secado, reduciéndose los problemas de aglomeración y de migración intergranular del soluto. Otros sistemas de desecación utilizados son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la desecación del granulado, éste se somete a una *doble tamización* para obtener la fracción granulométrica más adecuada, de acuerdo con el tamaño y peso final del comprimido. A veces se requiere una etapa previa de tamización para obtener un tamaño menor de la partícula del granulado o bien para conseguir la desagregación de los granulados adheridos. La operación se realiza con un sistema de tamices de abertura de malla igual o, más frecuentemente, el mismo empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el material que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más adecuado para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aceptable la existencia de una pequeña proporción de finos, cuyo objeto es conseguir un mejor llenado de la matriz o cámara de compresión y reducir al mínimo la pérdida de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediendo a continuación, a su compresión.

Los métodos convencionales de granulación presentan el inconveniente de ser lentos e incluir varias etapas independientes para su realización. Por ello, se han desarrollado métodos alternativos de granulación húmeda capaces de realizar el granulado en una única etapa.

Uno de los métodos desarrollados es la *granulación por atomización* (Drier), en la que los componentes de la fórmula (diluyentes, aglutinantes, disgregantes...) se suspenden en un vehículo adecuado a su naturaleza. Los sólidos constituyen de un 50 a un 60% de la suspensión y se mantienen en constante agitación para asegurar una distribución homogénea. La suspensión se bombea mediante un sistema de atomización a una cámara donde circula una corriente de aire caliente. El calor elimina el disolvente y los sólidos caen al fondo de la cámara en forma de un granulado seco y esférico, cuyo diámetro (10-250 μm) dependerá del flujo y de la velocidad de atomización. La principal ventaja del proceso es la corta duración del secado y, en consecuencia, la mínima exposición del producto a la acción del calor, lo que hace el método adecuado para productos sensibles a este factor. Con este sistema se obtienen granulados porosos de forma esférica que tienen muchas propiedades de flujo. Una de sus principales aplicaciones es la elaboración de los denominados "excipientes universales", útiles tras la incorporación del principio activo, y los lubricantes para la compresión directa. No obstante, si el fármaco es estable a la temperatura y en los solventes utilizados, puede obtenerse el granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wuster, para el mezclado, la desecación y el recubrimiento de comprimidos, tiene aplicación también en la granulación.

húmeda en una sola etapa. Los componentes, incluido el principio activo, en forma de polvo fino, se suspenden en una corriente de aire dentro de un cilindro o columna cónica, produciéndose el mezclado. A continuación, se atomiza una solución adhesiva en la misma corriente de aire, de forma que el aglutinante agrega las partículas mientras se evapora el solvente. En ocasiones, el fármaco puede adicionarse junto con la solución aglutinante, aunque es más frecuente su incorporación en polvo con el resto de los componentes. Los parámetros que afectan a la calidad del granulado obtenido incluyen variables tales como la concentración y tipo de aglutinante utilizado, el líquido de granulación, la velocidad y temperatura del aire que fluidifica el lecho de partículas y la presión utilizada para atomizar el líquido de granulación. La figura 2.29 recoge un esquema de un equipo de lecho fluido para la obtención de granulados.

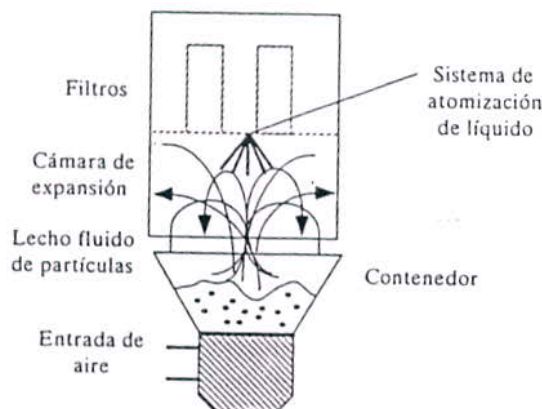


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

Este método dinámico, a pesar de sus indudables ventajas respecto a los métodos tradicionales, especialmente en lo que se refiere al tiempo de duración del proceso y la temperatura utilizada, presenta algunas limitaciones derivadas del efecto abrasivo debido al constante roce interparticular, la aparición de cargas electrostáticas y el continuo contacto de los componentes con el aire, lo cual en algunos casos puede afectar a su estabilidad. No obstante, esta última limitación puede ser evitada utilizando algún otro tipo de gas inerte en lugar del aire.

Se han diseñado otros tipos de granuladores progresivos, como son los de paleta, de los que hay numerosos modelos. Por ejemplo, los granuladores/mezcladores de alta velocidad (Diosna, Fielder), inicialmente diseñados sólo como mezcladores, están constituidos por un recipiente que contiene un eje central con tres paletas adosadas que se mueven girando en el plano horizontal y un sistema de cuchillas que giran en el plano vertical (figura 2.30).

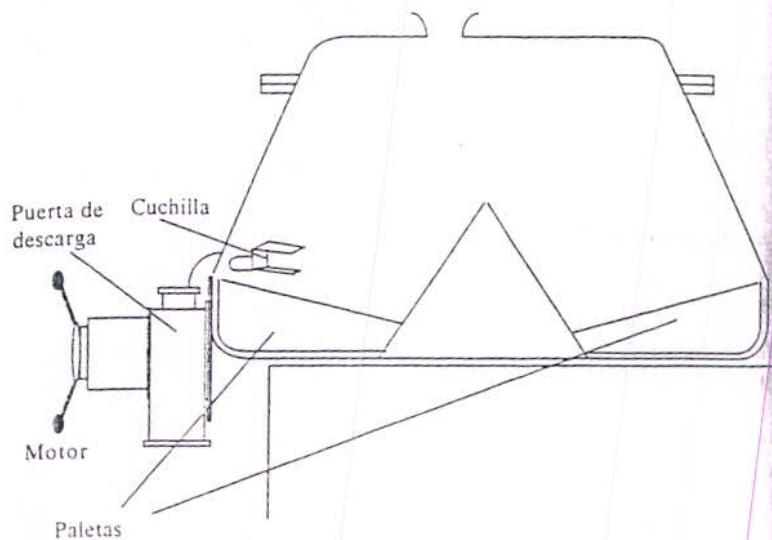


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

Los componentes que van a formar parte del granulado se mezclan en una etapa inicial por acción del giro de las paletas y a continuación se añade el líquido de humectación, el cual se mezcla con el polvo ayudado también por este sistema de paletas giratorias. Cuando la masa está adecuadamente humectada se conecta el sistema de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que se encuentran una mejora de las propiedades de flujo del polvo, una buena cohesión entre las partículas, la prevención de la formación de polvo y la homogeneidad de la mezcla de polvos.

Sin embargo, también plantea algunos inconvenientes derivados de las operaciones largas y largas operaciones que deben realizarse, el elevado consumo de energía y los altos requerimientos de mano de obra.

B) Pelletización

Para algunas aplicaciones puede ser deseable recurrir a la *pelletización*, un procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que se define como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos y granulados de fármacos y excipientes voluminosos en unidades pequeñas, más densas, de forma más o menos esférica y de flujo libre, denominadas *pellets*.

La importancia de los *pellets* en el diseño y desarrollo de formas farmacéuticas se ha incrementado significativamente durante las últimas décadas, especialmente en el campo de las formulaciones de liberación controlada.

Los procedimientos más utilizados en la pelletización son la agitación rotativa, la compactación, el recubrimiento y la encapsulación.

Uno de los equipos más habituales para la obtención de *pellets* es el granulador de Freund, que constituye el prototipo de los granuladores rotatorios, y en el que el polvo mezclado se añade a un recipiente donde se humecta con el solvente de granulación (figura 2.31). La base del recipiente es un disco rotatorio que gira a alta velocidad, de forma que la fuerza centrífuga obliga a mantener la masa humectada en los bordes del rotor, mientras las paredes estáticas del recipiente provocan la rotura y posterior redondeamiento de la masa para formar *pellets* de forma más o menos esférica. Posteriormente, los *pellets* se secan, en el mismo recipiente, mediante la entrada de aire caliente. Esta técnica también permite recubrirlos mediante la atomización del líquido de recubrimiento sobre los *pellets* en movimiento.

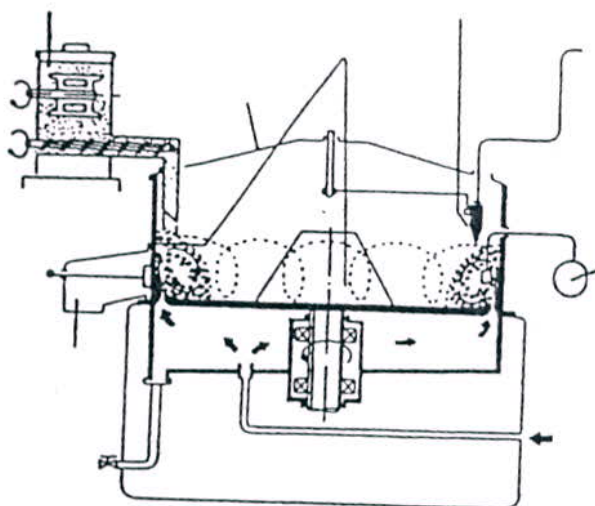


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de Freund utilizado para la pelletización.

Otros sistemas empleados en la pelletización incluyen la extrusión/esferonización, un esquema de cuyo proceso se recoge en la figura 2.32 y la desecación y congelación por atomización.

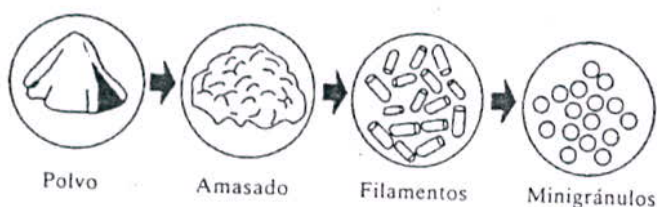


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de un proceso de extrusión/esferonización.

20

F
 t
 t
 n
 g
 h
 n
 C



а-
п-

h
g
p
p
D)
ntri

en el proceso de compresión. Cuanto más tiempo se deja que este aire escape, mejores serán las características de la briqueta, o *slug*. Posteriormente, las briquetas se fracturan en un molino de conminución para obtener el granulado, el cual debe someterse a una doble tamización para conseguir una uniformidad de tamaño.

El rendimiento de la operación se incrementa cuando se usa el método de compactación. En esta técnica, el polvo que se ha de densificar es forzado, mediante un tornillo sin fin, a pasar entre unos rodillos de acero que giran en sentido inverso sometiendo al producto a gran presión, lo que promueve la compactación y facilita la eliminación del aire interpuesto. De esta forma se obtiene una placa comprimida de gran dureza que se fractura posteriormente, mediante un molino triturador que dará lugar a un granulado uniforme de pequeño tamaño. Entre los molinos compactadores disponibles, destaca por su utilidad y rendimiento el Chilsonator, un esquema del cual se recoge en la figura 2.34.

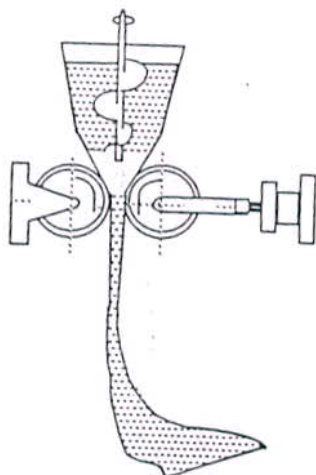


FIGURA 2.34. Esquema de un compactador Chilsonator.

A pesar de las ventajas derivadas de la simplicidad del proceso, que evita la desecación y la posterior desecación, en la granulación por vía seca se produce una cantidad de polvo y finos que deben ser reciclados. Por otra parte, a veces, las presiones excesivas requeridas para conseguir la cohesión de ciertos materiales prolongan el tiempo de disolución.

Mecanismos de unión entre partículas para formar gránulos o pellets

Durante los procesos de granulación o pelletización deben formarse uniones entre las partículas del polvo lo suficientemente fuertes como para evitar su rup-

tura y mantener, durante las siguientes operaciones y manipulaciones a la a ser sometido, la integridad del granulado o los *pellets* formados. A continuación se describen los mecanismos más importantes responsables de la unión entre partículas del polvo.

- *Fuerzas de adhesión y cohesión por acción de películas líquidas inmóviles.* La humedad presente en el polvo forma una fina capa inmóvil que reduce la distancia entre las partículas y aumenta el área de contacto entre ellas. En consecuencia, las fuerzas de unión interparticulares, tales como las de Van der Waals, que son proporcionales al diámetro de las partículas e inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación, serán incrementadas. Este tipo de fuerzas tiene especial importancia en los granulados obtenidos por vía seca, ya que, al someter la masa a presión, se incrementa el contacto entre las capas de adsorción, con lo que disminuye la distancia interparticular y aumenta su contribución a la cohesión del granulado.
- *Fuerzas interfaciales y presión capilar por acción de películas líquidas móviles.* Durante la granulación y pelletización por vía húmeda se adiciona a la mezcla de polvos un líquido que forma también películas móviles entre las partículas. La figura 2.35 muestra las diferentes formas de distribución del agua entre las partículas, propuestas por Conway-Jones.

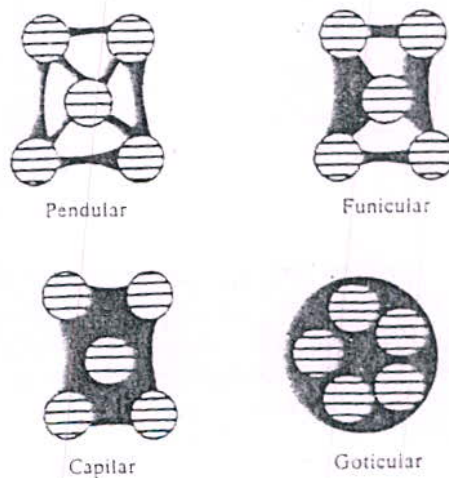


FIGURA 2.35. Distribución de las películas móviles de agua entre las partículas.

Estos puntos de unión húmedos son estructuras temporales en el granulado húmedo, ya que éste será posteriormente secado. Sin embargo,

tituyen la base de los puentes sólidos formados por los aglutinantes presentes o por los materiales que se disuelven en el líquido de granulación.

- *Puentes sólidos.* Pueden formarse por fusión parcial de algún componente, endurecimiento o consolidación de los aglutinantes o bien por la cristalización de sustancias disueltas en el líquido de granulación. El segundo mecanismo es el más frecuente cuando se incluye un aglutinante en el solvente de humectación, ya que al proceder al secado, y una vez formados los puentes líquidos mencionados anteriormente, el aglutinante se endurece o cristaliza formando puentes sólidos que unen las partículas. Por otra parte, el solvente usado para granular puede disolver parcialmente algunos componentes de la formulación, que, cuando se procede al secado, da lugar a su cristalización, contribuyendo también a la unión entre partículas. Un ejemplo ilustrativo de esta situación es la adición de sacarosa en seco y la posterior humectación de la mezcla con agua.

El tamaño de los cristales que forman los puentes sólidos está influenciado por la velocidad de secado del granulado. En este sentido, es importante procurar que el principio activo no se disuelva en el líquido de granulación y luego recritalice, pues, si el tamaño de los cristales formados es mayor que el que presentaba el fármaco en su incorporación inicial a la formulación, se puede modificar su velocidad de disolución.

- *Fuerzas atractivas entre partículas sólidas.* Existen dos tipos de fuerzas atractivas entre partículas que pueden actuar en ausencia de puentes líquidos y sólidos formados por los aglutinantes: las fuerzas electrostáticas, las cuales contribuyen de forma importante en la integridad del granulado final, y las fuerzas de Van der Waals, que son aproximadamente cuatro veces más fuertes que las primeras y responsables de la cohesión en los granulados obtenidos por vía seca. La magnitud de estas fuerzas se incrementa cuando la distancia entre superficies adyacentes disminuye, lo cual se consigue mediante la compactación o presión aplicada en este tipo de granulación.

E) Mecanismos de formación de granulados y pellets

La formación y crecimiento de gránulos y *pellets* puede ocurrir de diferentes formas, dependiendo del tipo de equipo utilizado y el procedimiento seleccionado. Los principales mecanismos propuestos para su formación son la nucleación, la coalescencia, el recubrimiento y la transferencia por abrasión.

La *nucleación* se produce como consecuencia del contacto o adhesión entre partículas, debido a la formación de puentes líquidos, lo cual lleva a formar un núcleo aire-líquido-sólido.

La *coalescencia* es un mecanismo de crecimiento de los núcleos para formar partículas de mayor tamaño, consecuencia de la colisión aleatoria de los mismos. Para ello, se precisa un ligero exceso de humedad superficial.

El *recubrimiento* se consigue mediante la adición sucesiva de material húmedo sobre los núcleos ya formados. En general, la velocidad de crecimiento es lenta.

El aumento del tamaño del granulado o de los *pellets* mediante *transferencia por abrasión* consiste en el intercambio de material de unas partículas a otras, sin ninguna preferencia. La figura 2.36 representa, de forma esquemática, los diferentes mecanismos de formación y crecimiento de partículas de granulado y

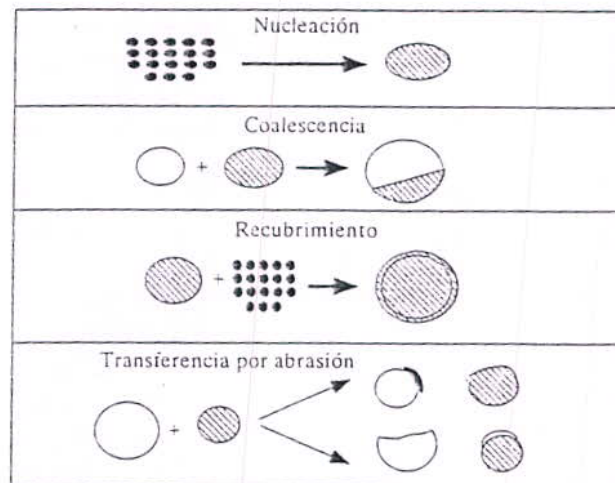


FIGURA 2.36. Mecanismos de formación y crecimiento del granulado y los *pellets*.

F) Control de granulados y pellets

El granulado y los *pellets*, como caso particular de aquél, deben ser sometidos a una serie de ensayos cuya finalidad es comprobar que reúnen las características adecuadas para su posterior compresión. Entre las propiedades que deben controlarse, además de la uniformidad en el contenido en principio activo, cabe destacar la forma y el tamaño, la densidad, la porosidad, la dureza y friabilidad, la capacidad de flujo, el contenido en humedad y la capacidad de compresión.

El *tamaño* de las partículas del granulado y su distribución pueden determinarse por diferentes métodos, el más utilizado de los cuales es la tamización en equipos de tamices vibratorios o en los que el granulado es impulsado por la fuerza del aire. Debe prestarse atención a las condiciones de la tamización, ya que pueden requerirse condiciones especiales para algunos productos debido a su fragilidad, electricidad estática, etc.

El tamaño de las partículas del granulado debe ser homogéneo, de manera que su dispersión sea la más pequeña posible y esté comprendida en unos márgenes relativamente estrechos. La proporción de finos, que generalmente están

tuidos por partículas de tamaño inferior a $100\ \mu\text{m}$, tiene gran importancia debido a su influencia negativa sobre las propiedades de flujo, aunque en los granulados para compresión interesa que exista una cierta proporción de finos para asegurar un llenado más homogéneo de la matriz. En cualquier caso, el tamaño de las partículas suele presentar una distribución logaritmo-normal, aunque pueden aplicarse otro tipo de funciones de distribución.

La *forma* es otra característica esencial de las partículas del granulado, en especial cuando van a destinarse a la compresión, debido a su influencia sobre diferentes propiedades del granulado, particularmente su capacidad de flujo. Interesa que las partículas tengan una forma regular y homogénea, habitualmente redondeada o alargada, que pueden comprobarse a simple vista o bien mediante equipos ópticos adecuados.

La *densidad aparente* de un granulado se define como la relación existente entre una cantidad determinada del mismo y el volumen aparente que ocupa dicha cantidad. El volumen del granulado viene determinado, fundamentalmente, por el tamaño, forma y textura de las partículas, las películas que las rodean (gases) y la presencia de cargas electrostáticas. Con el tiempo, y debido a las vibraciones a que se ve sometido durante su procesado y transporte, el volumen puede modificarse significativamente; por ello, debe realizarse una prueba que determine la relación entre los volúmenes del granulado aireado y vibrado, con objeto de prevenir modificaciones importantes en el volumen, lo que reviste especial importancia en el momento de eleccionar la capacidad de la matriz que debe ser llenada para la compresión.

La figura 2.37 muestra un dispositivo mecánico, denominado volumenómetro de asentamiento, que se utiliza para medir el cambio de volumen que experimenta el granulado cuando disminuyen los espacios vacíos y se produce su asentamiento. Para ello, se somete el granulado contenido en la probeta graduada a una vibración mecánica por medio de un motor que rota a velocidad constante, hasta conseguir que el volumen se mantenga sin cambios. La densidad del granulado se incrementa desde un valor inicial (D_0 : densidad del granulado vertido o aireado) hasta un valor final (D_f : densidad del granulado vibrado o consolidado).

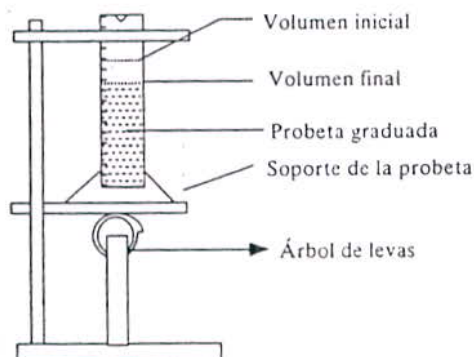


FIGURA. 2.37. Esquema de un volumenómetro de asentamiento.

La relación D_f/D_o , conocida como índice de Hausner, está relacionada con la fricción interparticular y, como tal, puede utilizarse para predecir las propiedades de flujo del granulado, habiéndose demostrado que cuando la fricción interparticular es baja, como por ejemplo en los granulados esféricos de tamaño medio, la relación es próxima a 1.2, mientras que cuando los gránulos son de menor tamaño, más cohesivos y, por tanto, con menor flujo, el índice de Hausner presenta valores mayores de 1.6. Otro índice que expresa la capacidad de asentamiento es el propuesto por Carr (I_c), estrechamente relacionado también con la capacidad de flujo del granulado, y definido mediante la siguiente relación:

$$I_c = \frac{D_f - D_o}{D_o} \times 100$$

La *porosidad* es un parámetro estructural de gran importancia, ya que condiciona la velocidad y magnitud de la dispersión de los gránulos en un medio líquido y, por tanto, influye en la velocidad de disolución. Además, condiciona otras propiedades relacionadas con la fragmentación y la integridad del granulado. La porosidad se define como la proporción de volumen ocupado por espacios vacíos del granulado y se expresa en porcentaje:

$$\text{Porosidad} = \frac{\text{Volumen de los poros}}{\text{Volumen aparente}} \times 100$$

Puede determinarse con un porosímetro de mercurio, en cuyo caso debe considerarse que la presión ejercida y las dimensiones de los poros condicionan la mayor o menor penetración del mercurio en los mismos. También puede recurrirse a la adsorción de un gas neutro (nitrógeno, argón, etc.), determinándose la cantidad de gas necesaria para formar una capa monomolecular uniforme sobre las partículas.

Respecto a la *resistencia a la rotura* del granulado, es necesario que las partículas del mismo sean suficientemente resistentes para mantener su integridad y revertir al estado de polvo durante las operaciones sucesivas de manipulación y transporte que va a experimentar hasta su transformación en comprimido.

Se pueden hacer medidas directas de resistencia a la fractura mediante pruebas de compresión, impacto, abrasión, atricción e incluso disolución. La velocidad y el método de aplicación de la fuerza deben estar estrechamente controlados. No obstante, a menos que las partículas del granulado presenten una forma similar, un estrecho margen de tamaño, se obtendrá una gran dispersión en los valores de resistencia a la fractura.

La *friabilidad* del granulado puede determinarse por agitación de una muestra del mismo durante un tiempo determinado, en un envase cerrado, seguido de un nuevo control de su granulometría por tamización. Este test proporciona información sobre la resistencia a la rotura del granulado.

tante información sobre el tipo de mezclador que podrá ser utilizado posteriormente para la adición de los lubricantes u otros componentes, en la etapa previa a la compresión.

El ángulo de reposo (γ) constituye, junto con la densidad, una de las medidas más habituales para conocer la *capacidad de flujo* del granulado y se determina midiendo el ángulo de la pendiente formada por la generatriz del cono que se produce cuando se vierte libremente el granulado. La figura 2.38 presenta algunas de las formas más comunes de caracterizar este parámetro.

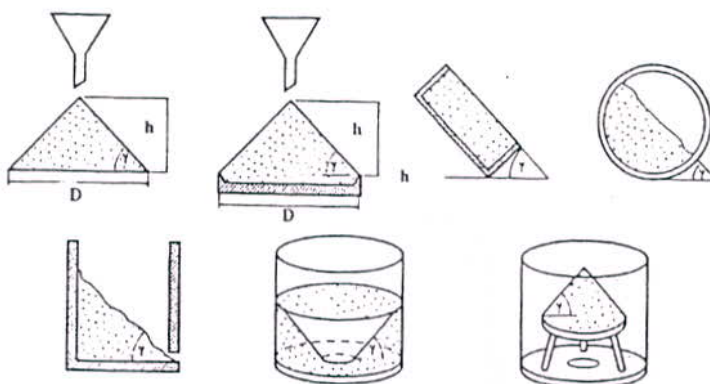


FIGURA 2.38. Formas de determinar el ángulo de reposo.

Cuanto más aplanado sea el cono, es decir, cuanto menor sea el ángulo que forma su generatriz con la horizontal, tanto mejores serán las propiedades fluyentes del granulado. El ángulo de vertido se obtiene a partir de la siguiente expresión:

$$\operatorname{tg} \gamma = h/r \quad [2.5]$$

donde h es la altura del cono formado por el granulado (valor medio de varias medidas), y r , el radio de la base del cono. El flujo libre del granulado no sólo depende de la fuerza gravitacional a que está sometido, sino que también influyen sobre él las fuerzas derivadas de la fricción interparticular, por lo que existe una estrecha relación entre ángulo de reposo, flujo y forma de la partícula. En general, se establece que los granulados con un ángulo de vertido menor de 30° fluyen fácilmente; si el ángulo de vertido está comprendido entre 30° y 50° el flujo es difícil, y si el ángulo es mayor de 50° no hay flujo libre. La figura 2.39 representa la relación entre el índice de Carr, definido previamente en función de las densidades del granulado vertido y vibrado, y el ángulo de reposo, los cuales reflejan la capacidad de flujo de un lecho de partículas.

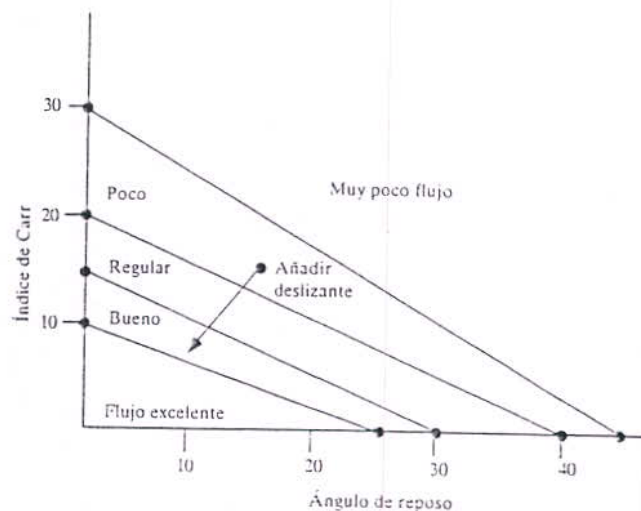


FIGURA 2.39. Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo para diferentes comportamientos reológicos de los lechos de partículas.

En cuanto al *contenido en humedad*, la humedad residual del granulado es de gran importancia, fundamentalmente por su influencia sobre las características de flujo, compresión y consolidación del granulado. Además, también puede afectar significativamente la estabilidad química de algunos fármacos. La pérdida del agua por sequedad se determina mediante métodos gravimétricos; la forma más rápida y frecuente es la utilización de una balanza de plato que lleva incorporada una fuente de rayos infrarrojos para proceder al secado de la muestra. Si se requieren datos más exactos, se puede recurrir a la técnica de Karl-Fisher.

La determinación de la *capacidad de compresión* tiene como objeto conocer si el granulado obtenido es apto para ser comprimido. Una vez sometido a ciertas fuerzas de compresión, el granulado puede experimentar deformación elástica (recupera el volumen inicial cuando cesa la presión que lo deforma) o plástica (se deforma cuando cesa la presión que lo comprime). Si bien es cierto que un material que va a comprimirse debe ser fundamentalmente plástico, es decir, con capacidad de deformación permanente, también puede presentar un cierto grado de fragmentabilidad y no debe tener capacidad para adherirse a los punzones empleados para someter el granulado a la fuerza de compresión (esto se evita mediante la adición de lubricantes).

Las propiedades de compresión del granulado, es decir, la elasticidad, plasticidad, fragmentabilidad y capacidad para adherirse a los punzones, se determinan mediante la formación de comprimidos, utilizando diferentes tiempos de aplicación de la fuerza y de mezclado con el lubricante. La interpretación de los resultados obtenidos midiendo la dureza o resistencia a la fractura de los diferentes comprimidos obtenidos, permite establecer las características de compresión del granulado.

2.2.8. Compresión

Una vez obtenido el granulado y comprobado, mediante los controles citados, que éste responde a las características deseadas, se procede a realizar, por medio de máquinas de comprimir, el proceso de compresión propiamente dicho.

A) Máquinas de comprimir

Una máquina de comprimir consta de una serie de elementos fundamentales: punzones, matriz y sistema de distribución del polvo o granulado.

Los *punzones* son los elementos mediante los cuales se va a aplicar la fuerza axial sobre el granulado. Son piezas metálicas, en general de acero inoxidable y habitualmente de forma cilíndrica. Su superficie puede ser plana o, en mayor o menor grado, cóncava, lo que da lugar a diferentes formas de comprimidos (figura 2.40). Los punzones pueden tener impresiones en sus caras para producir comprimidos que lleven marcadas ranuras o un determinado logotipo.

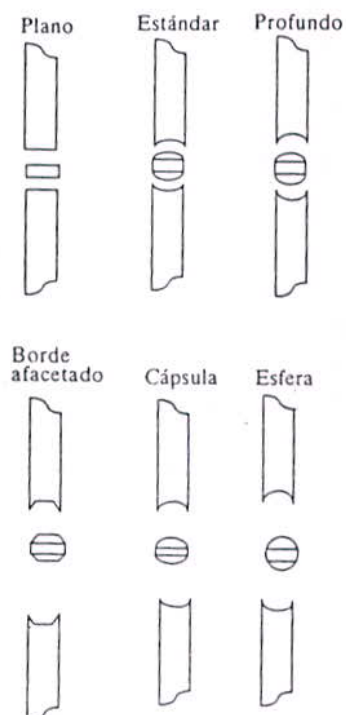


FIGURA 2.40. Punzones con caras de diferentes formas y comprimidos resultantes.

La *matriz* está constituida por una pieza metálica perforada con uno o más orificios (según se vayan a utilizar punzones simples o múltiples), de sección normalmente circular, aunque, al igual que los punzones, puede adoptar diversas formas geométricas para adaptarse a aquéllos.

El *sistema de alimentación* está constituido por una tolva en la que se introduce el granulado o polvo y, ocasionalmente, por un dispositivo para facilitar el flujo homogéneo de la matriz, lo que permite, en muchas ocasiones, recurrir a la *compresión directa*.

El proceso de compresión, ilustrado en la figura 2.41, puede considerarse dividido en tres etapas:

- *Primera fase.* Descenso del punzón inferior dentro de la matriz, lo que da lugar a una cavidad en la que el polvo o granulado fluirá por gravedad. La profundidad a la que se sitúa el punzón inferior en la matriz determinará el volumen de la cámara de compresión y, en consecuencia, el peso del comprimido.
- *Segunda fase.* Aplicación de la fuerza por descenso del punzón superior, directamente o por acción simultánea de ambos punzones, ejerciendo sobre las partículas la presión necesaria para formar un comprimido consolidado.
- *Tercera fase.* Ascenso del punzón superior, al tiempo que sube el punzón inferior hasta alcanzar el tope de la matriz, y eyección del comprimido.

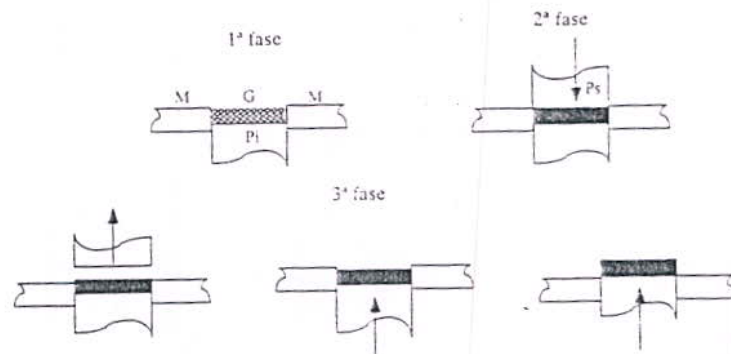


FIGURA 2.41. Etapas del proceso de compresión. M: matriz; G: granulado; Pi: punzón inferior; Ps: punzón superior.

Existen numerosos modelos de máquinas de comprimir, pero todas ellas se dividen en dos tipos bien definidos: excéntricas, o de tolva móvil, y rotativas, o de tolva fija.

Las *máquinas de comprimir excéntricas* poseen una única matriz y dos punzones, superior e inferior, aunque éstos pueden ser múltiples. La matriz permanece fija, siendo móvil la tolva de alimentación, la cual se desliza hacia adelante y hacia atrás sobre la matriz, encargándose del llenado continuo de la misma. El proceso de compresión se realiza de la forma que se ilustra en la figura 2.42.

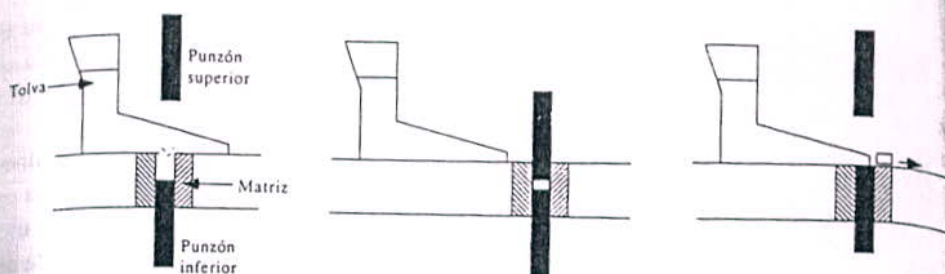


FIGURA 2.42. Formación de un comprimido en una máquina de comprimir excéntrica.

Para regular el peso del comprimido, debe ajustarse el volumen de la cámara de compresión, fijando la posición del punzón inferior. La dureza del comprimido se ajusta regulando el recorrido del punzón superior, de manera que cuanto más descendiendo éste mayor será la dureza del comprimido obtenido.

El rendimiento de este tipo de máquina se sitúa entre 150 y 200 comprimidos por minuto, de manera que su uso queda limitado a producciones en pequeña escala. El hecho de ser de tolva móvil facilita el desmoronamiento del granulado, produciendo gran cantidad de polvo, lo que constituye otro inconveniente de este equipo. Además, al producirse la compresión por impacto energético del punzón superior, no se elimina con facilidad el aire interpuesto entre las partículas, lo que puede originar comprimidos defectuosos. Presentan la ventaja de ser capaces de desarrollar altas presiones (3-50 Ton/cm²) por lo que constituyen el sistema ideal para la producción de comprimidos de gran tamaño.

Las *máquinas de comprimir rotativas*, a diferencia de las excéntricas, presentan el sistema de alimentación o tolva fijo, mientras que la matriz es móvil. Disponen de una platina horizontal cilíndrica y giratoria en la que se alojan las matrices y sus correspondientes punzones inferiores. Sobre ella, se sitúa un tambor que gira a igual velocidad, donde se encuentran los punzones superiores. A cada matriz le corresponde un punzón inferior y otro superior. Al girar la platina, las matrices pasan sucesivamente bajo el sistema de llenado. La compresión tiene lugar a medida que los punzones superiores e inferiores pasan entre un par de rodillos que les comprimen a ambos la misma presión, con lo que la masa resulta comprimida simétricamente por ambas caras. El ajuste de la dureza se realiza, por tanto, regulando la separación entre los dos rodillos. El hecho de que la presión se aplique progresivamente facilita la salida del aire ocluido en el granulado. La figura 2.43 muestra esquemáticamente la forma en que actúa una máquina de comprimir rotativa.

La fuerza máxima de compresión de estas máquinas es muy diversa; en general, oscila entre 4 y 10 Ton/cm². Su rendimiento está condicionado por una serie de factores, como el número de matrices, la velocidad de giro de la platina, el tipo de punzones (simples o múltiples) y el número de ciclos de llenado y compresión por giro. En cualquier caso, proporcionan rendimientos mucho más elevados que

los conseguidos con las máquinas excéntricas; en modelos especiales, se alcanza la cifra de un millón de comprimidos por hora, lo que hace que éste sea el tipo de elección de las industrias farmacéuticas que elaboran comprimidos a gran escala.

También se han desarrollado modelos de máquinas de comprimir rotativas para producir comprimidos de capas múltiples; en ellas se llenan las matrices con tantos granulados en capas sucesivas, cada una de las cuales recibe una compresión después del llenado, de modo que la granulación se compacta un poco y se mantiene una superficie de separación bien definida entre cada capa.

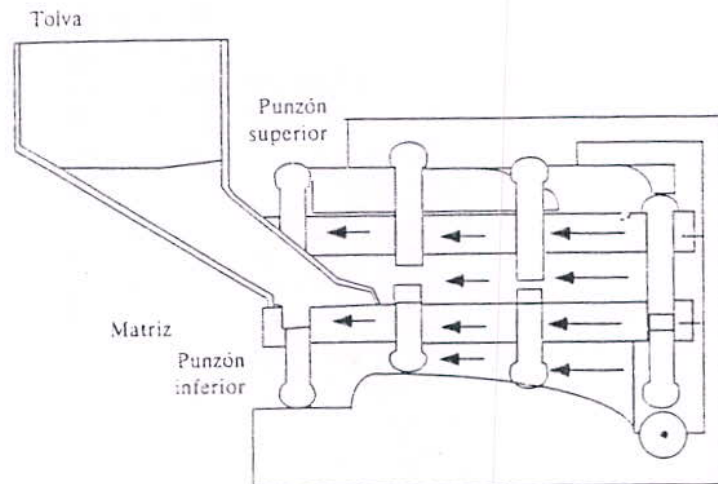


FIGURA 2.43. Formación de un comprimido en una máquina de comprimir rotativa.

Después de la compresión, debe eliminarse el polvo fino que suele quedar adherido a los comprimidos. Para ello, se han diseñado diversos dispositivos que pueden consistir en un tamiz vibratorio combinado con extractores a vacío.

B) Instrumentalización de las máquinas de comprimir

La investigación del proceso de compresión se inició en 1959, cuando H. H. H. introdujo las "máquinas de comprimir instrumentadas", que hacen posible la medida exacta, por diferentes métodos eléctricos, de las fuerzas que intervienen en el proceso. La posterior introducción de los transductores piezoeléctricos permitió, además, determinar la posición de los punzones en cada momento. Las señales recibidas por estos transductores son enviadas a un osciloscopio y registradas gráficamente. La figura 2.44 presenta un trazado típico de la evolución de la fuerza

plazamiento de los punzones durante el proceso completo de compresión (perfil ciclo de compresión) en una máquina de comprimir excéntrica.

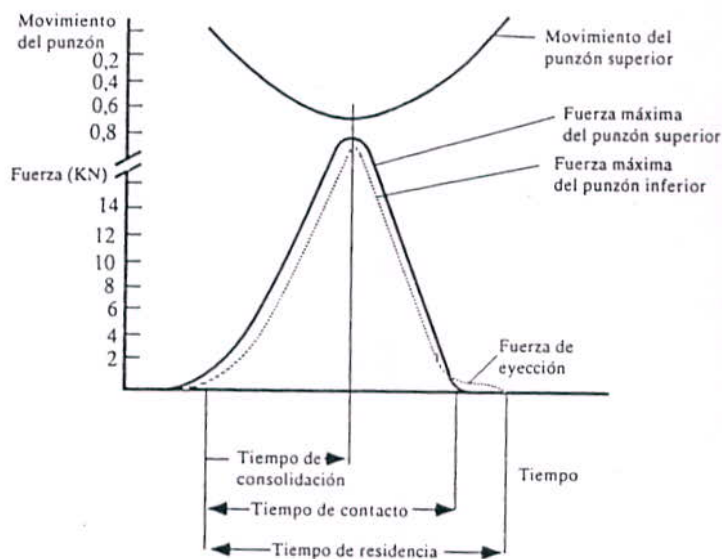


FIGURA 2.44. Representación de la fuerza y desplazamiento de los punzones durante el proceso de compresión en una máquina de comprimir excéntrica.

Los perfiles de compresión, registrados gráficamente, permiten evaluar la eficacia de los agentes antifricción mediante la relación entre la fuerza soportada por el punzón inferior y la ejercida por el superior. Asimismo, estos perfiles pueden ser utilizados para evaluar la eficacia de los aglutinantes mediante la relación entre la densidad del comprimido (D) y la fuerza ejercida (P), de acuerdo con la ecuación propuesta por Heckel:

$$\ln 1/(1 - D) = kP + A \quad [2.6]$$

En esta fórmula k y A son valores constantes; D se obtiene a partir del peso y las dimensiones del comprimido, y P , del perfil de compresión (figura 2.44). Esta relación, más ampliamente discutida en el tema correspondiente a la física de la compresión, permite, además, distinguir las sustancias que consolidan por fragmentación de aquellas que lo hacen por deformación, así como valorar el grado de plasticidad.

Del perfil de compresión también se pueden derivar las "curvas fuerza-desplazamiento" en las que se representa la fuerza frente a la correspondiente posición del punzón, cuya área es equivalente al trabajo consumido durante el proceso de compresión.

C) *Fundamento de la compresión*

Cuando la fuerza de los punzones se aplica al conjunto de las partículas dadas en el interior de la matriz para formar el comprimido (figura 2.45a), se producirán, de forma secuencial o solapada, los eventos recogidos en la figura 2.45

- Reordenamiento o empaquetamiento de las partículas para formar una estructura menos porosa, debido al deslizamiento y acoplamiento de unas con otras. Aunque la fuerza requerida en esta etapa es baja, habitualmente está asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desdoblamiento de las superficies rugosas al entrar en contacto unas con otras (figura 2.45b).
- Deformación de las partículas, como consecuencia del incremento de la fuerza aplicada, que irá acompañada, en la mayoría de los casos, de fragmentación (figura 2.45c y d). El que predomine uno u otro efecto depende de las propiedades de las partículas, pero, en cualquier caso, el resultado será un descenso en la porosidad y un aumento en el contacto interparticular.

De esta última fase depende la consistencia final del agregado o comprimido, influenciada, en gran medida, por la superficie de contacto y la distancia interparticular conseguidas. La deformación inicial es, fundamentalmente, elástica, pero con el incremento de la fuerza se llega a sobrepasar el límite elástico, produciéndose la deformación plástica. No obstante, el que predomine un tipo de deformación u otro depende del tipo de material que se comprime. En esta etapa la mayor parte del trabajo de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación.

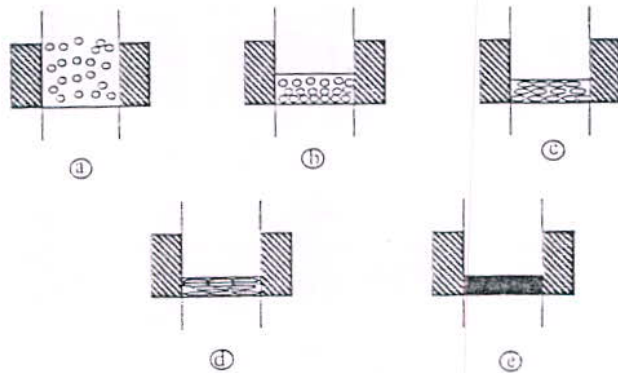


FIGURA 2.45. Fases de la consolidación de un comprimido.

Si la deformación ha sido fundamentalmente plástica, la retirada de la fuerza de compresión no producirá cambios significativos en el volumen del comprimido.

CUADRO 2.8
Algunos defectos de los comprimidos y sus posibles causas

PROBLEMA	POSIBLES CAUSAS
Laminación o <i>capping</i>	Gránulos demasiado secos Presión demasiado baja Gránulos voluminosos Matrices desgastadas Insuficiente aglutinante Velocidad de compresión demasiado rápida
Adherencia a los punzones o <i>picking</i>	Gránulos demasiado húmedos Punzones dañados o insuficientemente pulidos Humedad relativa elevada
Escasa dureza	Presión demasiado baja Insuficiente aglutinante
Lenta disgregación	Presión demasiado alta Insuficiente disgregante
Inexactitud de dosis	Insuficiente lubricante Gránulos demasiado gruesos Segregación de los gránulos

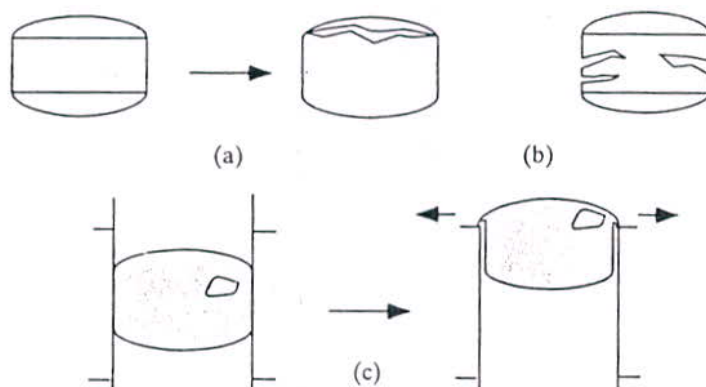


FIGURA 2.49. Ilustración de los problemas de laminación o *capping*: (a) comprimido decapado, (b) laminado y (c) formación de un decapado en la eyección por problemas de baja densidad.

Además de los problemas técnicos ya señalados, en la preparación de comprimidos, el personal responsable de la formulación también debe conocer la influen-

cia que los componentes y los métodos de preparación podrían tener sobreponibilidad de los componentes activos y, en definitiva, sobre la eficacia terapéutica de la forma farmacéutica.

2.2.9. Acondicionamiento

Aunque aún se siguen utilizando tubos o frascos de vidrio, metal o plástico para el acondicionamiento de los comprimidos, la tendencia actual es su envasado unitario entre dos bandas, habitualmente de plástico, adecuadamente sellado, y aluminio, cerradas por termosoldadura, formando una ampolla o blíster. Esta forma de presentación permite una identificación más fácil del comprimido y su protección individualizada frente a agentes externos como la humedad, luz, etc.

2.2.10. Controles

Una vez que se obtienen los comprimidos, las variaciones entre ellos, dentro de un mismo lote y entre lotes, se reducen al mínimo, introduciendo controles estadísticos durante el procesado y observando las prácticas de buena fabricación (GMP). El reconocimiento del interés que tiene la validación de equipos y procesos ha incrementado significativamente la reproductibilidad de las formulaciones. Por lo tanto, la producción a gran escala de un comprimido satisfactorio exige una evaluación continua de las materias primas, instalaciones, personal, procesos y equipos, envasado y controles, durante y después de la preparación, con objeto de garantizar la calidad del producto final.

Los controles, que habitualmente se realizan sobre muestras tomadas a lo largo de lotes de comprimidos terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biológicas (cuadro 2.9). Estos ensayos deben también repetirse tras la conservación de los comprimidos en diferentes condiciones de temperatura, humedad, iluminación, etc., con objeto de conocer su estabilidad a largo plazo y poder establecer el tiempo de caducidad.

Las especificaciones y procedimientos para medir algunos de los parámetros incluidos en el cuadro 2.9 se encuentran recogidos, con carácter oficial, en diferentes farmacopeas y son revisados en numerosos libros de texto. En cuanto a los ensayos, no existe un criterio unánime a nivel internacional, tanto en lo que se refiere a normas como a los procedimientos para verificarlas.

CUADRO 2.9
Controles realizados sobre el comprimido terminado

CARACTERÍSTICAS	PARÁMETRO
Organolépticas	Aspecto Olor Textura Sabor
Geométricas	Forma y marcas Dimensiones
Mecánicas	Resistencia a la fractura Resistencia mecánica (friabilidad)
Químicas	Principio activo Productos de degradación Contaminantes Humedad
Estabilidad	Principio activo Color Frente a la humedad, luz y calor
Posológicas	Uniformidad de peso Uniformidad de contenido
Indicadores biofarmacéuticos	Tiempo de disgregación Velocidad de disolución

La eficacia y seguridad del tratamiento constituyen el objetivo final de un medicamento; para asegurar ambas, es preciso que éste se mantenga íntegro hasta ser consumido por el paciente, y que presente unas buenas características de disgregación y disolución. Por ello, se describen a continuación los ensayos que se llevan a cabo para evaluar la calidad de los comprimidos en estos dos aspectos.

1) Resistencia mecánica

Durante el transporte, acondicionamiento, embalado y manipulación de los comprimidos por parte del paciente éstos están sometidos a tensiones mecánicas que pueden suponer un deterioro de su estructura. Para evaluar la resistencia, los comprimidos se someten a una serie de controles, entre los que destaca la resistencia a la presión y a la abrasión.

Para comprobar la resistencia de los comprimidos a la presión se ejerce sobre ellos una fuerza diametral mediante diferentes dispositivos denominados durómetros, por ejemplo los de Monsanto (figura 2.50), Strong-Cobb, Pfizer, Erweka.

etc., accionados manual o electrónicamente. Todos ellos determinan la fuerza necesaria para producir la ruptura del comprimido, que debe estar en proporción directa con su peso. Se ha demostrado que la resistencia a la fractura (p) está condicionada en parte por la velocidad a la cual se aplica la fuerza del durómetro. Es preferible utilizar para su medida dispositivos mecánicos o electromecánicos en lugar de los manuales, con objeto de conseguir una mejor reproductibilidad de los resultados.

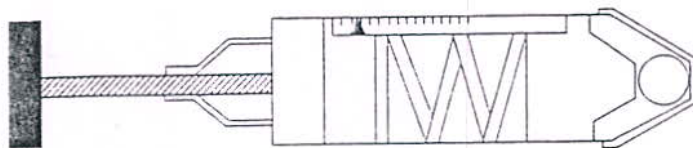


FIGURA 2.50. Esquema del durómetro de Monsanto.

Es poco probable que un comprimido se vea sometido a fuerzas de compresión lo suficientemente grandes como para romperlo; sin embargo, experimentos continuos movimientos durante su recubrimiento, envasado o transporte, los pueden provocar un desgaste de la superficie, eliminando partículas pequeñas. Para evaluar la resistencia del comprimido a la abrasión (friabilidad), se utiliza generalmente el denominado "friabilómetro de Roche" (figura 2.51), consistente por un cilindro de plástico que lleva en su interior una paleta. Los comprimidos, en un peso equivalente a 6 g, son introducidos en el cilindro, el cual es sometido a rotación (25 rpm/4 min); finalizada la operación, se determina la pérdida de los comprimidos. El ensayo será considerado satisfactorio cuando la pérdida de peso es inferior o igual a 0,8%.

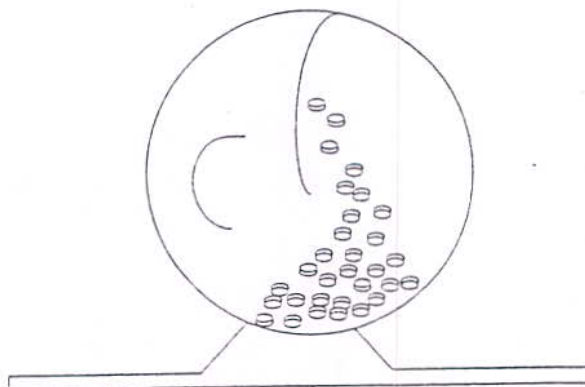


FIGURA 2.51. Esquema del friabilómetro de Roche.

B) Uniformidad de peso y contenido

Los requerimientos de las farmacopeas en lo que se refiere a la variación de peso se especifican como el porcentaje de desviación del peso medio teórico de una muestra de comprimidos. Los límites de tolerancia están asociados con unos márgenes preestablecidos de pesos. Así, de acuerdo con la Farmacopea Europea, se pesan un total de 20 comprimidos y se establece unos valores límites de aceptación recogidos en el cuadro 2.10.

CUADRO 2.10

Límites de aceptación en la variación de peso de comprimidos establecidos por la Farmacopea Europea

PESO DEL COMPRIMIDO	DESVIACIÓN MÁXIMA PARA 18 COMPRIMIDOS	DESVIACIÓN MÁXIMA PARA 20 COMPRIMIDOS
< 80 mg	10%	20%
80-250 mg	7,5%	15%
> 250 mg	5%	10%

La uniformidad de peso no siempre supone una uniformidad en el contenido de principio activo, en especial cuando éste constituye una parte minoritaria de la formulación. Este aspecto ha sido analizado por Airth y cols. (1967) y aparece ilustrado en la figura 2.52. Cuando el comprimido contiene aproximadamente el 90% del principio activo, se establece una buena correlación lineal entre peso del comprimido y contenido del fármaco. Sin embargo, cuando el contenido de principio activo es bajo, por ejemplo, de sólo un 23% del peso del comprimido, la relación

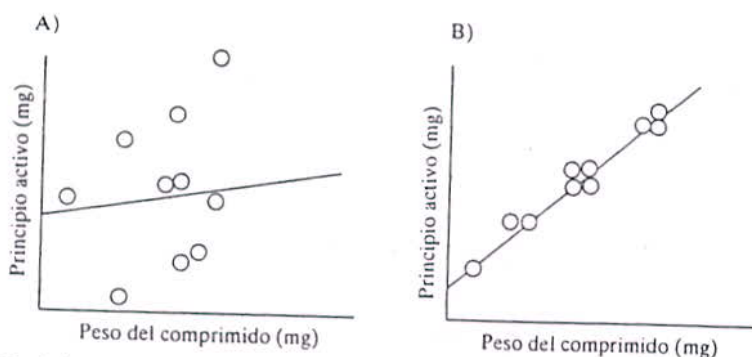


FIGURA 2.52. Relación entre peso de comprimido y contenido de fármaco. A) contenido de fármaco: 23% del peso de comprimido. B) contenido de fármaco: 90% del peso del comprimido.

es mucho menos significativa. Por ello, excepto cuando dicho contenido sea superior al 90%, según la USP XX-NF XV, deben realizarse sobre los comprimidos ensayos que verifiquen la uniformidad de contenido en principio activo. Este exige el análisis individual de 10 comprimidos, previa pulverización, que deben contener el 85-115% de fármaco declarado. Si uno de ellos sale fuera de este margen, pero se mantiene en los límites del 75-125%, el ensayo se continuará con comprimidos más, todos los cuales deberán quedar dentro del intervalo de tolerancia del 85-115% para que el lote sea aceptado. Para algunos fármacos concretos, las farmacopeas establecen límites específicos en sus monografías.

C) Ensayo de disgregación

Una liberación efectiva del principio activo requiere una fácil disgregación del comprimido en el tracto gastrointestinal o en fluidos, dependiendo de la vía de administración a la que se destine. Un comprimido que no se disgregue adecuadamente limitará la disolución y absorción del fármaco y, en consecuencia, la respuesta terapéutica no será la esperada. De forma general, la disgregación de un comprimido incluye las siguientes etapas (figura 2.53):

- Humectación del comprimido.
- Penetración del disolvente en el espacio poroso.
- Adsorción de agua e hinchamiento del disgregante.
- Ruptura del comprimido en gránulos debido al hinchamiento.

Las partículas o gránulos en los que se disgrega el comprimido, generalmente no son los mismos a partir de los que se formó y serán tanto más grandes cuanto mayor sea el número de uniones que se hayan formado durante el proceso de compresión, lo cual está relacionado con la magnitud de la presión ejercida.

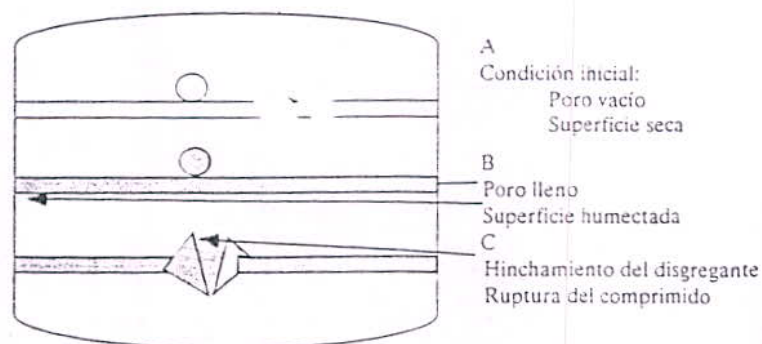


FIGURA 2.53. Etapas del proceso de disgregación de un comprimido.

El tiempo de disgregación de un comprimido está controlado por un conjunto de factores experimentales independientes que incluyen el tipo de aglutinante, el uso de lubricantes hidrófobos, el tipo y cantidad de disgregante y la fuerza utilizada en el proceso de compresión.

La capacidad de disgregación es establecida por métodos *in vitro*. Generalmente, el ensayo se lleva a cabo sobre seis comprimidos muestreados en cada lote de fabricación; se realiza habitualmente en agua a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, usando dispositivos que incorporan agitación mecánica. Uno de los sistemas más empleados para los ensayos de disgregación adoptado por la Farmacopea Europea (figura 2.54) consta de un cestillo con 6 tubos verticales cuyas bases están constituidas por una malla metálica de 2 mm de abertura que mantiene un movimiento oscilante vertical de 5-6 cm de amplitud, a una velocidad de 30 ± 2 desplazamientos (ascendente/descendente) o ciclos por minuto. En cada tubo se coloca un comprimido y sobre él un disco de plástico de dimensión y peso determinados, cuya misión es ejercer una ligera presión que ayuda a simular el contacto del comprimido con la mucosa e impide que éste flote en el momento del descenso del cestillo, el cual se encuentra inmerso en un recipiente que contiene el solvente, habitualmente agua.

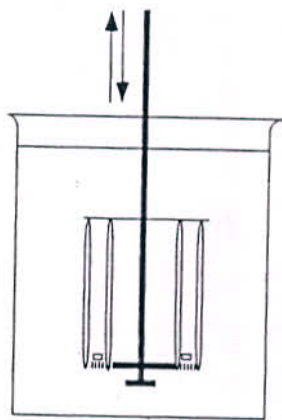


FIGURA 2.54. Esquema del aparato USP para el control de disgregación.

El ensayo se considera finalizado cuando no quedan restos consistentes de comprimido sobre la malla. El tiempo máximo de disgregación se suele fijar en 15 minutos para comprimidos ordinarios y 60 para los recubiertos. Estos límites, no obstante, deben reconsiderarse para cada principio activo en función de su biodisponibilidad y la velocidad deseada del efecto. Lógicamente, los ensayos de disgregación no se aplican a algunos tipos de comprimidos de liberación retardada y masticables.

Dado que estos ensayos no tienen por qué guardar relación con su comportamiento *in vivo*, es importante llevarlos a cabo siempre en las mismas condiciones

y sacar conclusiones exclusivamente comparativas entre los distintos lotes. El cumplimiento de este test no garantiza la eficacia clínica; sin embargo, su incumplimiento hace, generalmente, que no se consiga una eficacia completa.

D) Ensayo de disolución

Se ha demostrado que el mismo principio activo, incorporado a comprimidos formulados de diferente forma, y que cumplen todos ellos los requerimientos de disgregación establecidos, no siempre presenta la misma actividad terapéutica. Esto pone de manifiesto la necesidad de realizar estudios sobre la velocidad de disolución del principio activo, proceso condicionante de su absorción.

Aunque los ensayos de disolución son de gran importancia en el control de comprimidos que contienen fármacos muy poco solubles, es preciso señalar que, por sí solos, no constituyen una medida de la biodisponibilidad, que debe ser evaluada *pre in vivo*. Si las correlaciones entre los resultados obtenidos *in vitro* e *in vivo* son aceptables, los ensayos de disolución pueden considerarse buenos indicadores de la biodisponibilidad del fármaco en la formulación ensayada.

Se han propuesto diversos procedimientos para llevar a cabo este ensayo. Los más habituales de los cuales son los métodos recogidos en la USP: *método de cestillo* y *método de la paleta*, cuyos esquemas se presentan en la figura 2.55.

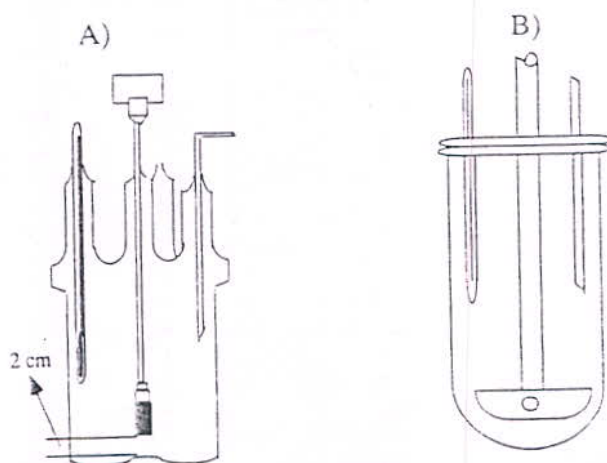


FIGURA 2.55. Aparatos USP para realizar ensayos de disolución. A) Método de cestillo. B) Método de la paleta.

La composición del fluido de disolución para llevar a cabo el ensayo, junto con el método utilizado, se especifica en cada monografía de las farmacopeas. También se incluye también la proporción de fármaco que debe disolverse en un período de tiempo determinado. En general, los requerimientos de disolución de la USP

blecen que al menos un 75% del fármaco debe disolverse en 45 minutos. Con objeto de reducir la variabilidad interlaboratorio en los test de disolución, la USP sugiere el uso de discos estándares de ácido salicílico y prednisona como calibradores del equipo de disolución.

2.2.11. *Comprimidos especiales*

Se incluye dentro de esta categoría a aquellos comprimidos que presentan alguna característica farmacotécnica diferente de las descritas para los comprimidos convencionales. Los comprimidos especiales de mayor utilización (sublinguales y bucales, masticables, efervescentes, multicapa, vaginales, de implantación, de liberación sostenida y recubiertos) se describen a continuación.

A) *Comprimidos sublinguales y bucales*

Son comprimidos destinados a situarse bajo la lengua (sublinguales) o a mantenerse en la cavidad oral (bucales), donde se disuelven lentamente liberando el principio activo para producir un efecto local o ser absorbidos a través de la mucosa y ejercer un efecto sistémico. En general, presentan pequeño tamaño y una forma plana u oval. Los comprimidos bucales deben disolverse con lentitud, para lo cual en su formulación se evita la presencia de agentes disgregantes y se incorporan aglutinantes enérgicos (gelatina, goma arábica, carboximetilcelulosa...) y lubricantes de acción hidrofóbica, del tipo del estearato magnésico, que contribuyen a aumentar el tiempo de disgregación. Además, se utilizan fuerzas elevadas de compresión para obtener comprimidos duros. Se pueden administrar de esta forma hormonas como la metiltestosterona, el citrato de oxitocina, la progesterona, antisépticos y antibióticos, etc.

Los comprimidos sublinguales suelen contener fármacos que serían destruidos o inactivados a su paso por el tracto gastrointestinal. En general, están concebidos para que el principio activo se ceda lentamente, de manera que la velocidad de liberación sea del mismo orden de magnitud que la de absorción para asegurar el máximo aprovechamiento de la dosis administrada. Si la liberación se produjera muy rápidamente, la mucosa no estaría en situación de absorber toda la cantidad de fármaco disuelto, por lo que una parte de éste sería deglutida junto con la saliva. Por el contrario, en ciertos casos especiales, cuando se recurre a esta forma de administración para el tratamiento de situaciones urgentes, como la angina de pecho o el asma, los comprimidos sublinguales deben disolverse fácilmente, permitiendo una rápida absorción del fármaco, por lo que para su obtención se emplean bajas fuerzas de compresión y se dota de una forma lenticular y de gran superficie. De este modo se administran fármacos tales como la nitroglicerina, el clorhidrato de isoproterenol, el sulfato de isoprenalina, el dinitrato de isosórbida, la ketanserina, etc.

Estos tipos de comprimidos se suelen endulzar con azúcar y otros edulcorantes sintéticos de mayor actividad, aromatizándose con aceites esenciales, todo con objeto de mejorar su palatabilidad y evitar que un mal sabor estimule el salivar con el consiguiente riesgo de deglución.

B) Comprimidos masticables

Los comprimidos masticables, destinados a ser fragmentados con los dientes posteriormente tragados, constituyen una alternativa en la administración de fármacos en pacientes que plantean dificultades para deglutir los comprimidos ordinarios. Como base diluyente se utiliza normalmente el manitol, ya que tiene una sensación agradable (aproximadamente un 70% del poder edulcorante del azúcar), proporciona sensación de frescor y puede enmascarar sabores desagradables. Además, el hecho de no ser higroscópico le convierte en el excipiente ideal para preparar comprimidos masticables que contengan fármacos sensibles a la humedad. El manitol puede llegar a constituir un 50% del total de la formulación y, en ocasiones, puede sustituirse total o parcialmente por otros edulcorantes como el sorbitol, la maltosa, la dextrosa y la glucosa. Estos comprimidos suelen incorporar, asimismo, cacao y otras sustancias aromáticas; no requieren la presencia de disgregantes ya que los dientes realizan la función de desintegración, pero contienen una proporción relativamente alta de aglutinantes. Se preparan por granulación húmeda y utilizando fuerzas de compresión moderadas. Entre los fármacos presentados en esta forma destacan los preparados vitamínicos, los antiácidos, algunos antiasmáticos y antibióticos y el ácido acetilsalicílico.

C) Comprimidos efervescentes

Los comprimidos efervescentes son diseñados para conseguir una rápida disolución en agua, con liberación simultánea de dióxido de carbono, previa a su administración. Se preparan por compresión de los componentes activos junto con sales de ácidos orgánicos, como el cítrico o el tartárico, y un carbonato, habitualmente bicarbonato sódico, aunque también pueden utilizarse los de potasio, calcio, lisina o lisina, con el fin de evitar el aporte de sodio. Cuando el comprimido se pone en contacto con agua, se inicia la reacción química entre el bicarbonato y el ácido para formar la sal sódica de este ácido con producción de dióxido de carbono. La reacción es bastante rápida, completándose en un minuto o menos. La efervescencia, además de contribuir a una rápida disgregación, produce una sensación agradable que enmascara el mal sabor de algunos fármacos.

Estos comprimidos pueden prepararse por granulación húmeda o seca mediante calor. En el primer caso se procede a la preparación por separado de dos granulados que contengan los componentes ácidos y básicos, respectivamente, o bien por el método

2.2.12. *Comprimidos recubiertos*

Aunque el recubrimiento de formas sólidas ya era practicado en el antiguo Egipto, una de las primeras referencias escritas a las formas recubiertas aparece en la literatura islámica y se debe a Rhazes (850-923). Tal como se conoce actualmente, el recubrimiento data de fines del siglo XIV, época en la que ya se elaboraban "grageas". En Francia, en el siglo XVII, este método se utilizaba para enmascarar el sabor de algunos medicamentos; con este fin, Derenou revestía las píldoras y pastillas con metales (oro y plata); de aquí proviene el dicho castellano "dorar la píldora". Los recubrimientos azucarados se desarrollaron considerablemente en Francia a mediados del siglo XIX; en 1837 y 1840 se registraron dos patentes de esta técnica. Sin embargo, los recubrimientos pelicular (el método más empleado en la actualidad) y por compresión son tecnologías relativamente nuevas, introducidas en la década de los años 50 del presente siglo.

El recubrimiento de comprimidos, paso adicional en el proceso de fabricación, aumenta el costo del producto; así, la decisión de recubrir un comprimido debe estar justificada por la consecución de uno o más de los siguientes objetivos:

- Enmascarar el color, sabor u olor desagradables.
- Facilitar la administración al presentar una superficie más suave y deslizante.
- Proporcionar una protección física y química de los componentes de la formulación frente a agentes externos (humedad, oxígeno, luz...).
- Evitar incompatibilidades, incorporando por separado (cubierta y núcleo) principios activos no compatibles entre sí.
- Conseguir una liberación controlada del fármaco mediante cubiertas gastrorresistentes, que sólo permitan la liberación a nivel intestinal o cubiertas especiales que regulen la velocidad de cesión.

Los comprimidos recubiertos, por sus especiales características, no deben ser fraccionados, triturados o machacados, ya que puede comprometerse la estabilidad del fármaco, su grado de absorción o la seguridad del tratamiento.

Los tipos de recubrimiento de comprimidos incluyen:

- Recubrimiento con azúcar o grageado.
- Recubrimiento pelicular.
- Recubrimiento por compresión.

De ellos, el menos empleado es el último. El grageado, por razones históricas, ha sido el más empleado; sin embargo, en la actualidad, está siendo sustituido por el recubrimiento pelicular. De hecho, la mayoría de los nuevos materiales de recubrimiento se ha desarrollado para este tipo de cobertura que, además, es el más simple y menos costoso.

A) Recubrimiento por azúcar o grageado

Consiste en la aplicación sucesiva de varias capas de jarabe, utilizando para los clásicos bombos de gragear o pailas. Con este método, la cubierta puede incrementar el peso del comprimido núcleo entre un 30 y un 100%.

En este tipo de recubrimiento, la forma y tamaño del núcleo que se va a recubrir resultan esenciales; los más adecuados son los núcleos biconvexos, con bordes poco pronunciados, que puedan rodar fácilmente sin adherirse entre sí. Su resistencia mecánica (dureza y friabilidad) debe ser superior a la de los comprimidos convencionales y es aconsejable la adición de cantidades suplementarias de agentes gregantes para no incrementar el tiempo de disgregación. Por otra parte, con el fin de garantizar la firmeza y duración de las cubiertas, el núcleo debe presentar bajo contenido en humedad.

El proceso de recubrimiento con azúcar consta de varias etapas, cuya duración oscila desde varias horas a varios días:

- *Barnizado.* Consiste en la formación de una película de aislamiento impermeable que debe proteger al núcleo de la acción del agua que se incorpora como componente de las capas sucesivas de jarabe, así como de la abrasión que sufre durante todo el proceso. Para ello, se utilizan polímeros insolubles en agua, con capacidad filmógena, disueltos en solventes orgánicos (alcoholes etílico, metílico o isopropílico, acetona, acetato de etilo, cloruro de etilo, etc.). Los agentes impermeabilizantes más empleados son el acetato de celulosa, la goma laca (*shellac*), los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo, la zeína, los polietilenglicoles de alto peso molecular, etc. Estas soluciones van incorporadas pequeñas cantidades de plastificantes (aceite de ricino, lactatos de alquilo, etc.) para mantener una elasticidad adecuada, dado que durante la aplicación de las diferentes capas, los núcleos se verán sometidos a procesos de dilatación y contracción térmicas, y para conseguir una mayor impermeabilización. Debe evitarse la sobreaplicación de estos agentes impermeabilizantes ya que pueden plantear problemas de disgregación del comprimido. El incremento de peso en el barnizado oscila entre el 1 y el 3%.
- *Engrosamiento.* Durante esta etapa se pretende redondear los bordes del comprimido a la forma definitiva. Para ello, se utiliza una solución concentrada de azúcar (jarabe), al que se adiciona sustancias con capacidad adherente y filmógena del tipo de la gelatina, la polivinilpirrolidona, la goma acacia, etc., en pequeña proporción (3-5%). En esta etapa se añaden, además, mediante espolvoreo, polvos diluyentes molidos, del tipo del talco, carbonato cálcico, el caolín..., cuyo objetivo es contribuir a engrosar la forma definitiva al comprimido y adsorber el exceso de humedad, evitando así que los comprimidos se adhieran en una masa.

El recubrimiento puede llevarse a cabo adicionando alternativamente el jarabe y los polvos o bien incorporando éstos en forma de suspensión.

el jarabe; a continuación se procede al secado. Cualquiera que sea el procedimiento utilizado, estas operaciones se repiten sucesivamente hasta que se consiga la forma deseada. La cobertura suele incluir unas 30 capas, lo que hace que la operación pueda durar varios días y el aumento de peso que se obtiene es de, aproximadamente, un 25% sobre el inicial.

- *Alisado*. Una vez dotados de forma, los comprimidos presentarán una superficie bastante rugosa. En esta fase se consigue suavizar y alisar dicha superficie, mediante la adición en 5 a 10 aplicaciones sucesivas de jarabe diluido. Los comprimidos deben secarse con aire después de cada aplicación.
- *Coloreado de la cubierta*. La mayoría de los comprimidos recubiertos con azúcar (grageas) son coloreados. Los procedimientos más modernos de grageado utilizan pigmentos insolubles en agua, como lacas de aluminio u óxidos de hierro, por su fácil aplicación y rapidez en la consecución del color, reduciendo el tiempo de esta etapa, con respecto a los colorantes solubles en agua. Se aplican en suspensión con las últimas capas de jarabe, tres o cuatro, hasta conseguir el color adecuado.
- *Abrillantado o pulido*. La fase de pulido tiene como objetivo conseguir una buena apariencia; se realiza en una paila lustradora cuyas paredes están cubiertas de fieltro y se adiciona una solución en solventes orgánicos de ceras, habitualmente la de abeja y carnauba, en pequeñas proporciones o en forma de copos o virutas que se dejan girar durante cierto tiempo junto con las grageas. El pulimentado puede sustituirse por la aplicación de un barniz, por ejemplo de goma laca.

El grageado de comprimidos se realiza, tradicionalmente, en los denominados tambos de gragear o pailas, que son recipientes en forma de elipsoide de revolución capaz de girar sobre su eje y en el que se colocan los comprimidos. El modelo más simple (figura 2.56) lleva incorporado un sistema de inyección de aire para secado, controlado termostáticamente, y un sistema de extracción de polvo y recargado de humedad. Su tamaño puede oscilar entre 0,5 a 1,5 m de diámetro. Al girar, por la fuerza centrífuga y por la fricción, los comprimidos ruedan y tienden en el sentido del giro, hasta cierta altura, para luego caer por gravedad en cascada. Sobre esa masa móvil se vierten las soluciones de recubrimiento, removiéndola manual o automáticamente, por medio de paletas incorporadas, para asegurar una distribución uniforme.

Los equipos modernos incorporan algunos dispositivos de control automático, que permiten programar variaciones en el volumen, tiempo de rodamiento y tiempo de secado de modo que se adaptan con más facilidad a los requerimientos de las normas GMP que los equipos manuales. Además, superan la poca capacidad de secado que tienen las pailas tradicionales, al llevarse a cabo la desecación en todo el lecho de comprimidos y no sólo en la superficie, y acortan significativamente el tiempo necesario para ejecutar todas las etapas del grageado, tiempo que puede ser de tres a cuatro días en los equipos tradicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

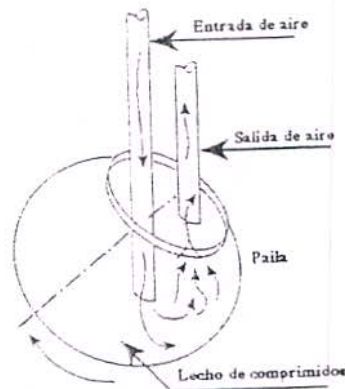


FIGURA 2.56. Esquema de una paila o bombo de grageo convencional.

Entre los equipos con una buena capacidad de secado, rápidos y con cierto grado de automatización, destacan Accela Cota (Manesty), Hi-Coater (Freund Company) y Driacoater (Driam Metallprodukt). Esquemas de estos equipos aparecen recogidos en la figura 2.57.

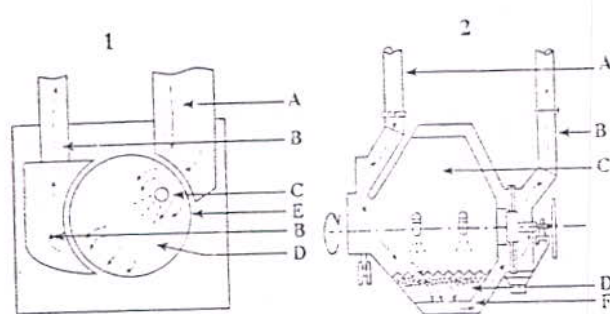


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: salida de aire. C: atomización. D: lecho de comprimidos. E: paila de recubrimiento. F: platos perforados. G: bordes perforados.

B) Recubrimiento pelicular

El recubrimiento pelicular consiste en la deposición, habitualmente por atomización, de una fina película de polímero que rodea el núcleo del comprimido. El polímero puede ir disuelto en solventes orgánicos o bien dispersado en agua. Si está dispersado en agua, se le denomina recubrimiento acuoso. Presenta indudables ventajas frente al grageo clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageo se pueden destacar:

- Mantiene la forma del núcleo original y ésta no necesita ser redondeada.
- El incremento, debido al material de recubrimiento, es de 2-3%, frente al 30-100% de las grageas.
- Requiere un menor número de etapas, habitualmente una, y en consecuencia disminuye el tiempo de procesado.
- Ofrece mayores posibilidades de automatización y de adaptación a los requisitos de las normas GMP.
- Incrementa las posibilidades de modificar los perfiles de liberación de fármacos mediante la utilización de polímeros especiales.

En este método, la formulación del líquido de recubrimiento incluye agente filmógeno, solventes, plastificantes y colorantes.

Los agentes filmógenos de naturaleza polimérica constituyen el componente esencial del recubrimiento. Los más utilizados son derivados de la celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa y la etilcelulosa. Se aplican disueltos o dispersos en gran variedad de solventes, incluida el agua, y tienen la ventaja de formar películas finas, lisas y mecánicamente resistentes. Muchos de ellos han sido ampliamente utilizados desde hace años en la industria alimentaria, por lo que cumplen todos los requisitos exigidos por las agencias reguladoras. Otros polímeros empleados son los derivados polimetacrilatos (Eudragits T), goma laca (*shellac*), acetofalato de celulosa, en combinación con polietilenglicoles de alto peso molecular o polipirrolidona, con el fin de modificar sus propiedades de disolución.

Desde la introducción, en los años 50, del recubrimiento pelicular, los polímeros siempre fueron disueltos en solventes orgánicos, normalmente etanol, isopropanol, acetona, cloruro de metileno, metanol, etc.; pero el uso de grandes cantidades de estos solventes supone algunos serios inconvenientes, como el riesgo de explosión, toxicidad e incluso problemas ambientales, lo que exige la adopción de duras medidas de protección que resultan extremadamente caras.

Por ello, la industria farmacéutica está favoreciendo el empleo de materiales de recubrimiento dispersos en agua. Uno de los problemas asociados al uso del agua es su lenta evaporación comparada con las soluciones peliculares disueltas en solventes orgánicos volátiles. Una dispersión coloidal acuosa de recubrimiento, disponible comercialmente es el Aquacoat R® (FMC Corporation), la cual contiene un 30% de pseudolátex de etilcelulosa, además del Eudragit E 30D® (30% disperso). Este tipo de dispersiones tiene la ventaja de su alto contenido en sólidos y su relativamente baja viscosidad, lo cual permite utilizar una pequeña proporción de agua. De esta forma, se reduce el tiempo de evaporación del agua y la probabilidad de su interferencia con los otros componentes de la formulación. Con el fin de modificar algunas propiedades físicas de la película, particularmente la elasticidad, se añaden plastificantes, los más utilizados de los cuales son polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos. Se emplean suspensiones acuosas, deben usarse sólo plastificantes hidromiscibles.

Hay algunos problemas inherentes al uso de dispersiones acuosas: la aparición de fragmentos de la película, pequeños (*picking*) o grandes (*peeling*), formando

escamas en la superficie del comprimido; la rugosidad de la superficie del comprimido debido a fallos en la atomización de las gotas para conseguir la coalescencia (efecto de piel de naranja), una distribución no homogénea del colorante (manchado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el mal recubrimiento y la desfiguración del núcleo del comprimido cuando se somete, durante tiempos prolongados, a la dispersión de recubrimiento (erosión del comprimido). No obstante, la causa de cada uno de estos problemas se puede determinar y evitar mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica de aplicación.

Otros componentes que pueden añadirse a la formulación de la película son los surfactantes, para incrementar la extensibilidad de la película durante la aplicación (por ejemplo los derivados del polioxietilensorbitano), opacificantes como el óxido de titanio, edulcorantes y aromatizantes como la sacarina, la vainilla y colorantes que puedan mejorar la apariencia de los comprimidos y facilitar su identificación.

Una formulación acuosa de recubrimiento pelicular típica suele contener los siguientes componentes:

- *Polímero formador de la película* (7-18%). Ejemplos: polímeros de celulosa como la hidroxipropilmetilcelulosa, la hidroxipropilcelulosa y la metilcelulosa.
- *Plastificante* (0.5-2.0%). Ejemplos: glicerina, propilenglicol, polietilenglicol y dibutil subacetato.
- *Colorante y opacificante* (2.5-8%). Ejemplos: lacas FD&C o D&C y pigmentos de óxido de hierro.
- *Vehículo* (agua hasta completar el 100%).

La cantidad de polímero que es necesario aplicar se controla por el aumento de peso de las formas recubiertas respecto a los núcleos iniciales de partida, y depende de la función que se desee dar a la película de recubrimiento (gastroresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Estos reciben el nombre de CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula respecto a la cápsula tradicional, es que, para una misma cantidad de producto, el comprimido es aproximadamente un tercio más pequeño que la cápsula.

El recubrimiento pelicular puede realizarse con los mismos equipos utilizados en el grageado, pero introduciendo algunas modificaciones en la técnica de aplicación que, además, facilitan su automatización. Las modificaciones incluyen la incorporación de un equipo de atomización y una mayor atención al proceso de secado por aire mediante sistemas que garantizan una distribución y extracción homogéneas en todo el lecho. El equipo más utilizado en este tipo de recubrimiento es el Accela Cota (figura 2.57a).

La técnica de lecho fluido se emplea también, con frecuencia, en el recubrimiento pelicular. Los núcleos comprimidos se suspenden en una corriente de aire, recibiendo simultáneamente por atomización la solución de recubrimiento (figura 2.58). Es un proceso rápido, de aproximadamente una hora de duración, y la película obtenida es muy fina. Puede aplicarse a comprimidos de cualquier forma, incluyendo los grabados. La instalación y el equipamiento son costosos y la fluidificación de una gran masa de comprimidos con aire caliente requiere un gran aporte de energía; ello explica el hecho de que, a pesar de las indudables ventajas de este método, aún siga empleándose el recubrimiento en pailas. Este tratamiento, además, somete a los comprimidos a considerables fuerzas mecánicas, lo que provoca un incremento de la friabilidad de los núcleos, por lo que es esencial que presenten una elevada dureza y resistencia a la abrasión.

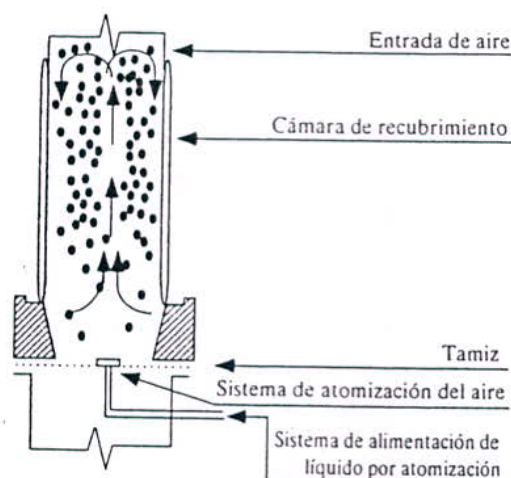


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

C) Recubrimiento por compresión

La tecnología del recubrimiento por compresión difiere radicalmente de la descrita previamente para el grageado y el recubrimiento pelicular y consiste en la compactación, mediante máquinas de comprimir especiales, de material granular alrededor de un núcleo comprimido. El producto final es un comprimido dentro de otro. La figura 2.59 presenta algunos formatos de comprimidos recubiertos por esta técnica.

Este procedimiento no es muy utilizado pero tiene indudables ventajas en el recubrimiento de comprimidos sensibles al agua, a los solventes orgánicos o al calor. Además, permite separar componentes incompatibles de la formulación o bien for-

mular un mismo componente de formas distintas que presenten diferentes características de liberación (liberación en distintos tramos del tracto gastrointestinal a diferentes velocidades).

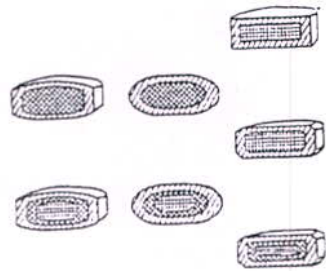


FIGURA 2.59. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.

Las máquinas de recubrimiento por compresión constan de dos unidades: una para transferir a la matriz los núcleos y el material de recubrimiento. Debe incluir un dispositivo especial que permita centrar el núcleo para asegurar un recubrimiento uniforme. La figura 2.60 presenta un esquema del funcionamiento de una máquina que realiza la compresión del núcleo y su posterior recubrimiento mediante una segunda compresión. Utilizando equipos apropiados es posible recubrir dos capas de recubrimiento sobre el núcleo (por ejemplo Manesti Bicota) mediante un procedimiento cuya puesta a punto es delicada, ya que se requiere una adecuada adherencia entre el núcleo y el material de la cubierta y que el espesor del recubrimiento sea suficiente en todas las direcciones.

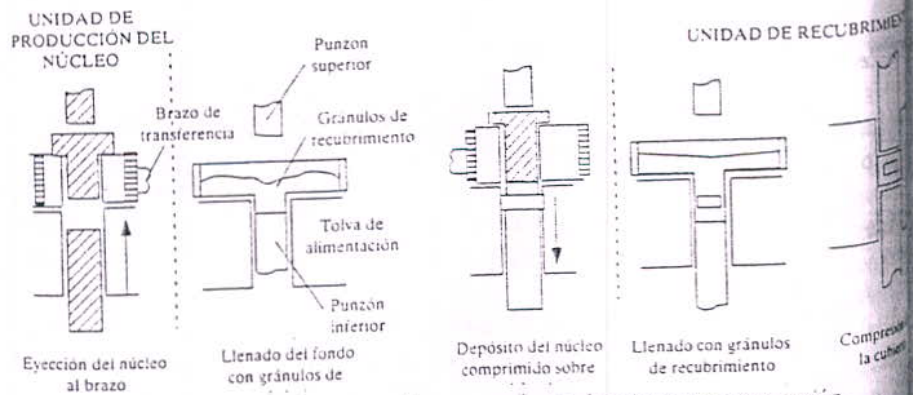


FIGURA 2.60. Esquema del proceso de recubrimiento por compresión.

D) Recubrimiento gastrorresistente

El recubrimiento gastrorresistente o entérico, que puede ser realizado por cualquiera de las técnicas de recubrimiento descritas anteriormente, está especialmente indicado en aquellos casos en que se requiere:

- Proteger fármacos inestables en medio ácido de la acción de los fluidos gástricos (por ejemplo las enzimas y ciertos antibióticos).
- Proteger el estómago del efecto irritante de ciertos fármacos (por ejemplo el naproxeno, el diclofenac).
- Liberar preferentemente los fármacos en el intestino para conseguir una acción local (por ejemplo los antihelmínticos y los antisépticos).
- Facilitar la absorción de fármacos absorbidos preferentemente en el intestino delgado.

Los materiales de recubrimiento entérico deben garantizar la integridad de la cubierta a su paso por el estómago, manteniéndose impermeables e insolubles al pH gástrico, que oscila entre 1,5 y 4, y durante el tiempo de tránsito, que varía considerablemente de unas situaciones a otras, en especial con la presencia de alimentos (0,5-5 h, con un tiempo medio de aproximadamente 3 h).

Como materiales de recubrimiento se emplean, habitualmente, polímeros de naturaleza ácida que, en función de su pK y del pH del medio, se mantendrán no disociados (poco solubles) o se disociarán (solubles). El polímero ideal es aquel que se disuelve o se hace permeable a un pH próximo o superior a 5. Entre los más utilizados se pueden citar el acetofalato de celulosa, el acetofalato de polivinilo, los copolímeros del ácido metacrílico (Eudragits®), la goma laca, el ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, etc. Para conseguir un perfil de liberación adecuado se suele recurrir a la mezcla de diferentes agentes filmógenos. La figura 2.61 recoge el perfil de disolución, en función del pH, de los Eudragits L y S y de mezclas de los mismos en distintas proporciones.

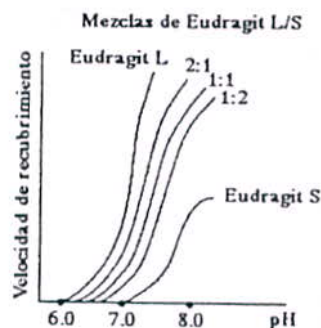


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

El recubrimiento entérico puede realizarse mediante las técnicas de *grageado* y recubrimiento pelicular. En el primer caso, el polímero entérico se aplica en una etapa de barnizado, en cantidad suficiente como para que pueda superar el efecto de disgregación. El engrosamiento y las etapas siguientes son similares al *grageado* convencional. Los polímeros gastrorresistentes, anteriormente conocidos como *polímeros filmógenos*, tienen suficiente capacidad filmógena como para aplicarse mediante la técnica de recubrimiento pelicular. Para asegurar un efecto entérico adecuado, se requiere normalmente un peso de polímero entre dos y tres veces mayor del necesario para un recubrimiento pelicular simple.

Las farmacopeas incluyen un ensayo de resistencia a la disgregación en ácido de los comprimidos gastrorresistentes que difiere de los propuestos para los comprimidos convencionales. Así, se requiere que los comprimidos gastrorresistentes se mantengan intactos durante dos horas, en agitación con HCL 0.1N, que se disgreguen, en un tiempo máximo de 1 h. cuando, posteriormente, se encuentran en presencia de una disolución tamponada a pH 6.8.

Para el estudio de nuevos materiales de recubrimiento entérico pueden emplearse comprimidos cuyo núcleo esté formado por sulfato de bario, el cual permite hacer un seguimiento de su disgregación a lo largo del tracto gastrointestinal mediante exámenes radiográficos o por ecografía a intervalos regulares de tiempo. La selección del material de la cubierta, de forma que reúna las características adecuadas para su disolución en las condiciones descritas, es de especial importancia en este tipo de comprimidos, puesto que el objetivo final de este tipo de recubrimiento es conseguir unas propiedades biofarmacéuticas determinadas, a diferencia de las que con el resto de los tipos de revestimiento, excepto las formas de liberación controlada, se pretende dotar a la formulación de unas características farmacológicas tolerables por el paciente o conferir estabilidad al principio activo.

2.3. Otras formas sólidas de administración

Las pastillas (*lozenges*), ampliamente utilizadas en el pasado, están volviendo de nuevo a una gran popularidad como medio de liberación de diferentes fármacos. Tradicionalmente, fueron administradas para aliviar síntomas como irritaciones de garganta, y para la administración tópica de anestésicos y antibióticos. En la actualidad su administración se ha ampliado a otros grupos de fármacos, como analgésicos, antitusígenos, corticoides, descongestivos, etc.

Las pastillas son formas farmacéuticas sólidas destinadas a disolverse directamente en la cavidad bucal, con objeto de obtener un efecto local o sistémico. Están constituidas por una elevada proporción de azúcar o una combinación de azúcar y azúcar, sobre la que se incorpora el principio activo y otras sustancias colorantes y aromatizantes. Presentan una textura suave, una forma y tamaños variables y pesos comprendidos entre 1.5 y 4.5 g. Habitualmente, se clasifican en pastillas duras, blandas y masticables.

Dissolution testing

From Wikipedia, the free encyclopedia

37

In the pharmaceutical industry, drug **dissolution testing** is routinely used to provide critical in vitro drug release information for both quality control purposes, i.e., to assess batch-to-batch consistency of solid oral dosage forms such as tablets, and drug development, i.e., to predict in vivo drug release profiles.^[1]

In vitro drug dissolution data generated from dissolution testing experiments can be related to in vivo pharmacokinetic data by means of in vitro-in vivo correlations (IVIVC). A well established predictive IVIVC model can be very helpful for drug formulation design and post-approval manufacturing changes.^[2]

The main objective of developing and evaluating an IVIVC is to establish the dissolution test as a surrogate for human bioequivalence studies, as stated by the Food and Drug Administration (FDA). Analytical data from drug dissolution testing are sufficient in many cases to establish safety and efficacy of a drug product without in vivo tests, following minor formulation and manufacturing changes (Qureshi and Shabnam, 2001). Thus, the dissolution testing which is conducted in dissolution apparatus must be able to provide accurate and reproducible results.

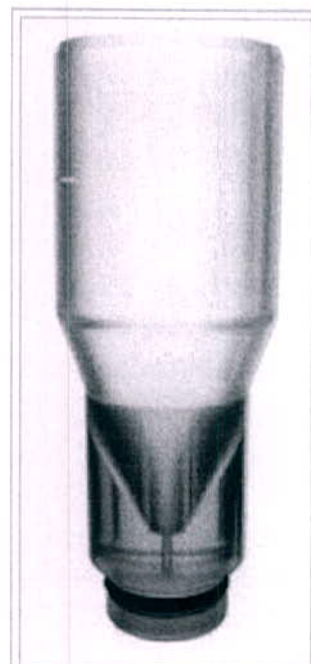
Several dissolution apparatuses exist. In United States Pharmacopeia (USP) General Chapter <711> Dissolution, there are four dissolution apparatuses standardized and specified.^[3] They are:

- USP Dissolution Apparatus 1 - Basket (37°C)
- USP Dissolution Apparatus 2 - Paddle (37°C)
- USP Dissolution Apparatus 3 - Reciprocating Cylinder (37°C)
- USP Dissolution Apparatus 4 - Flow-Through Cell (37°C)

USP Dissolution Apparatus 2 is the most widely used apparatus among these four.

The performances of dissolution apparatuses are highly dependent on hydrodynamics due to the nature of dissolution testing. The designs of the dissolution apparatuses and the ways of operating dissolution apparatuses have huge impacts on the hydrodynamics, thus the performances. Hydrodynamic studies in dissolution apparatuses were carried out by researchers over the past few years with both experimental methods and numerical modeling such as Computational Fluid Dynamics (CFD). The main target was USP Dissolution Apparatus 2.^{[1][4][5][6][7][8][9][10]} The reason is that many researchers suspect that USP Dissolution Apparatus 2 provides inconsistent and sometimes faulty data.^{[11][12][13][14][15][16][17]} The hydrodynamic studies of USP Dissolution Apparatus 2 mentioned above clearly showed that it does have intrinsic hydrodynamic issues which could result in problems. In 2005, Professor Piero Armenante from New Jersey Institute of Technology (NJIT) and Professor Fernando Muzzio from Rutgers University submitted a technical report to the FDA.^[18] In this technical report, the intrinsic hydrodynamic issues with USP Dissolution Apparatus 2 based on the research findings of Armenante's group and Muzzio's group were discussed.

More recently, hydrodynamic studies were conducted in USP Dissolution Apparatus 4.^{[19][20][21]}



Example of a
Dissolution Cell

References

1. ^{a b} Bai, G., Wang, Y., Armenante, P. M., "Velocity profiles and shear strain rate variability in the USP Dissolution Testing Apparatus 2 at Different Impeller Agitation Speeds, " International Journal of Pharmaceutics, 403 (1-2), Pages 1-14, 2011
2. ^a Kortejärvi H, Malkki J, Marvola M, Urtti A, Yliperttula M, Pajunen P., "Level A In Vitro-In Vivo Correlation (IVIVC) Model with Bayesian Approach to Formulation Series". J Pharm Sci. 95 (7), Pages 1595-1605, 2006.
3. ^a United States Pharmacopeia 34/National Formulary 29, 2011.
4. ^a Bai, G., Armenante, P. M., "Hydrodynamics, Mass transfer and Dissolution Effects Induced by Tablet Location during Dissolution Testing," Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 98, Issue 4, Pages 1511-1531, 2009
5. ^a Bai, G., Armenante, P. M., " Velocity Distribution and Shear Rate Variability Resulting from Changes in the Impeller Location in the USP Dissolution Testing Apparatus II, " Pharmaceutical Research, Volume 25, Issue 2, Pages 320-336, 2008
6. ^a Bai, G., Armenante, P. M., Plank, R. V., "Experimental and Computational Determination of Blend Time in USP Dissolution Testing Apparatus II," Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 96, Issue 11, Pages 3072-3086, 2007.
7. ^a Bai, G., Armenante, P. M., Plank, R. V., Gentzler, M., Ford, K. and Harmon P., "Hydrodynamic Investigation of USP Dissolution Test Apparatus II," Journal of Pharmaceutical Sciences, Volume 96, Issue 9, Pages 2327-2349, 2007.
8. ^a Kukura J., Baxter JL., Muzzio FJ., "Shear distribution and variability in the USP Apparatus 2 under turbulent conditions". Int J Pharm. 279 (1-2), Pages 9–17, 2004.
9. ^a Baxter JL, Kukura J, Muzzio FJ. "Hydrodynamics-induced variability in the USP Apparatus II Dissolution Test". Int J Pharmaceutics 292 (1-2), Pages 17–28, 2005
10. ^a McCarthy L., Bradley G., Sexton J., Corrigan O., Healy AM., "Computational fluid dynamics modeling of the paddle dissolution apparatus: Agitation rate mixing patterns and fluid velocities". AAPS Pharm Sci Tech 5 (2), 2004.
11. ^a Cox DC., Furman WB., Thornton LK., 1983. Systematic error associated with Apparatus 2 of the USP Dissolution Test III: Limitation of Calibrators and the USP Suitability Test. J Pharm Sci. 72 (8), 910– 913.
12. ^a Cox DC., Furman WB., 1982. Systematic error associated with Apparatus 2 of the USP dissolution test I: Effects of physical alignment of the dissolution apparatus. J Pharm Sci 71 (4), 451–452.
13. ^a Moore TW., Hamilton JF., Kerner CM., 1995. Dissolution testing: Limitation of USP prednisone and salicylic acid calibrator tablets. Pharmacopeial Forum 21 (5), 1387–1396.
14. ^a Costa P, Lobo JMS . 2001 . Influence of dissolution medium agitation on release profiles of sustained-release tablets. Drug Devel Ind Pharm 27 (8), 811–817.
15. ^a Qureshi SA., McGilveray IJ., 1999. Typical variability in drug dissolution testing: study with USP and FDA calibrator tablets and a marketed drug (glibenclamide) product. Eur J Pharm Sci. 7 (3), 249-258
16. ^a Qureshi SA., Shabnam J., 2001. Cause of high variability in drug dissolution testing and its impact on setting tolerances. Euro J Pharm Sci. 12 (3), 271–276.
17. ^a Mauger J., Ballard J., Brockson R., De S., Gray V., Robinson D., 2003. Intrinsic dissolution performance of the USP dissolution apparatus 2 (rotating paddle) using modified salicylic acid calibration tablets: Proof of principle. Dissol Technol 10(3), 6–15.
18. ^a [1] (http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/05/briefing/2005-4187B1_01_04-Effect-Hydrodynamics.pdf)
19. ^a Kakhi, M., "Mathematical modeling of the fluid dynamics in the flow-through cell", International Journal of Pharmaceutics, 376 (1-2), pp. 22-40, 2009
20. ^a Kakhi, M., "Classification of the flow regimes in the flow-through cell", European Journal of Pharmaceutical Sciences, 37 (5), pp. 531-544, 2009
21. ^a D'Arcy, D.M., Liu, B., Bradley, G., Healy, A.M., Corrigan, O.I., "Hydrodynamic and species transfer simulations in the USP 4 dissolution apparatus: Considerations for dissolution in a low velocity pulsing flow", Pharmaceutical Research 27 (2), pp. 246-258, 2010

Retrieved from "http://en.wikipedia.org/w/index.php?title=Dissolution_testing&oldid=470221335"

Categories: Pharmaceutical industry | Quality control

- This page was last modified on 8 January 2012 at 07:25.
- Text is available under the Creative Commons Attribution-ShareAlike License; additional terms may



apply. See Terms of Use for details.
Wikipedia® is a registered trademark of the Wikimedia Foundation, Inc., a non-profit organization.

39