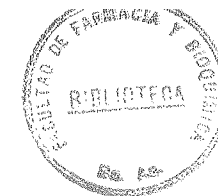


PROYECTO EDITORIAL
SÍNTESIS FARMACIA

Director:
César Nombela Cano



PRF 10
GENERAL

Tecnología farmacéutica

Volumen II:

Formas farmacéuticas

Editor:

José Luis Vila Jato

Catedrático de Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia. Universidad de Santiago de Compostela



Supervisión editorial:

José Luis Lastres García

Catedrático de Tecnología Farmacéutica

Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid

BFF y B	
Fecha Acc.	10-6-2008
Inventario	18717
Costo	Corpe

Patrimonio: 57.388

BFF y B
UBICACION
225
43
V.2
Ej.10

Relación de autores

Primera reimpresión: mayo 2001

© José Luis Vila Jato (Editor)

© EDITORIAL SÍNTESIS, S. A.
Vallehermoso, 34. 28015 Madrid
Teléfono (91) 593 20 98
<http://www.sintesis.com>

Depósito Legal: M. 17.437-2001
ISBN: 84-7738-538-6
ISBN (obra completa): 84-7738-539-4

Impreso en España. Printed in Spain

Reservados todos los derechos. Está prohibido, bajo las sanciones penales y el resarcimiento civil previsto en las leyes, reproducir, registrar o transmitir esta publicación, íntegra o parcialmente por cualquier sistema de recuperación y por cualquier medio, sea mecánico, electrónico, magnético, electroóptico, por fotocopia o por cualquier otro, sin la autorización previa por escrito de Editorial Síntesis, S. A.

Alonso González, Ana Celia
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

Ballesteros Papantonakis, Paloma
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

Frutos Cabanillas, Paloma
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

García Sánchez, M^a José
Catedrática del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

Giráldez Deiró, Joaquín
Profesor Clínico Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Herráez Domínguez, Marina
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Irache Garreta, Juan Manuel
Profesor Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Lacasa Arregui, Carlos
Profesor Clínico Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Lastres García, José Luis
Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid.

López Castellano, Alicia
Becaria del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Valencia.

Rabasco Álvarez, Antonio María
Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Sevilla.

Remuñán López, M^a Carmen
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Renedo Omaechevarría, M^a Jesús
Profesora Asociado del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Santos Buelga, Dolores
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Salamanca.

Seijo Rey, Begoña
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Torres López, Dolores
Profesora Titular del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Vila Jato, José Luis
Catedrático del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Santiago de Compostela.

Ygartua Ayerra, Pilar
Profesora Asociada del Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Navarra.

Índice

INTRODUCCIÓN.....	13
-------------------	----

PARTE I

FORMAS FARMACÉUTICAS

1. FORMAS LÍQUIDAS ORALES.....	25
<i>Ana Celia Alonso González</i>	
1.1. Soluciones orales destinadas a ser ingeridas	26
1.1.1. Soluciones	26
1.1.2. Jarabes	27
1.1.3. Elixires	44
1.2. Formas líquidas orales de aplicación tópica	48
1.2.1. Colutorios	48
1.2.2. Soluciones para gargarismos	49
1.2.3. Soluciones para enjuagues	50
1.3. Suspensiones orales	50
1.3.1. Componentes de las suspensiones orales	50
1.3.2. Presentación de las suspensiones orales	51
1.4. Emulsiones orales	51
1.4.1. Componentes	52
1.4.2. Elaboración	53
1.5. Envasado y conservación	53
2. FORMAS SÓLIDAS ORALES.....	55
<i>M.^a José García Sánchez y Dolores Santos Buelga</i>	
2.1. Cápsulas	55
2.1.1. Antecedentes históricos	56
2.1.2. Ventajas e inconvenientes de las cápsulas	56
2.1.3. Materias primas utilizadas en la elaboración de cápsulas	58

2.1.4. Cápsulas gelatinosas blandas	62
2.1.5. Cápsulas gelatinosas rígidas	68
2.1.6. Controles	84
2.2. Comprimidos	87
2.2.1. Evolución histórica	88
2.2.2. Tipos de comprimidos y aplicaciones	89
2.2.3. Ventajas e inconvenientes	90
2.2.4. Componentes de la formulación	91
2.2.6. Comprimidos obtenidos por compresión directa	105
2.2.7. Comprimidos obtenidos por compresión de un granulado	107
2.2.8. Compresión	126
2.2.9. Acondicionamiento	135
2.2.10. Controles	135
2.2.11. Comprimidos especiales	142
2.2.12. Comprimidos recubiertos	146
2.3. Otras formas sólidas de administración	155
3. INYECTABLES	157
<i>J. M. Irache, C. Lacasa y J. Giráldez</i>	
3.1. Introducción	157
3.1.1. Definiciones y clasificación	157
3.1.2. Ventajas e inconvenientes de los inyectables	160
3.2. Vías de administración	160
3.2.1. Vía intravenosa	161
3.2.2. Vía intramuscular	163
3.2.3. Vía subcutánea	163
3.3. Requisitos de los inyectables	164
3.3.1. Limpidez	164
3.3.2. Neutralidad	167
3.3.3. Isotonía	168
3.3.4. Esterilización	176
3.3.5. Pirógenos	190
3.4. Inyectables de pequeño volumen	196
3.4.1. Preparaciones inyectables tipo solución	196
3.4.2. Preparaciones inyectables tipo suspensión	197
3.4.3. Preparaciones inyectables tipo emulsión	197
3.4.4. Polvos de uso parenteral	198
3.4.5. Implantes	198
3.5. Formulación de inyectables de pequeño volumen	198
3.5.1. Vehículos o disolventes	198
3.5.2. Sustancias auxiliares o excipientes	203
3.6. Fabricación de inyectables de pequeño volumen	209
3.6.1. Tratamiento de envases y accesorios	209
3.6.2. Elaboración de la mezcla medicamentosa	211
3.6.3. Dosificación	215
3.6.4. Esterilización	217
3.6.5. Acondicionamiento final	218

3.7. Control de inyectables de pequeño volumen	218
3.7.1. Preparaciones inyectables	219
3.7.2. Polvos de uso parenteral	219
3.8. Formas parenterales de gran volumen	219
3.8.1. Soluciones de gran volumen para uso intravenoso, o fluidos intravenosos	220
3.8.2. Otras soluciones parenterales de gran volumen	230
3.9. Nutrición parenteral	233
3.9.1. Soluciones y aditivos para la elaboración de la nutrición parenteral	234
3.9.2. Fabricación de preparaciones para nutrición parenteral	240
3.9.3. Control	246
3.9.4. Conservación de las mezclas de nutrición parenteral total	248
4. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN RECTAL Y VAGINAL	251
<i>Marina Herráez y Adela Martín Villodre</i>	
4.1. Supositorios	251
4.1.1. Tipos de supositorios	251
4.1.2. Excipientes de los supositorios	252
4.1.3. Preparación de supositorios	259
4.1.4. Ensayos de los supositorios	262
4.1.5. Acondicionamiento y conservación	265
4.2. Otras formas de administración rectal	265
4.2.1. Cápsulas	266
4.2.2. Enemas	266
4.2.3. Pomadas	266
4.2.4. Espumas	267
4.2.5. Envasado	267
4.3. Formas de administración vaginal	267
4.3.1. Óvulos	267
4.3.2. Comprimidos vaginales	268
4.3.3. Cápsulas vaginales	269
4.4. Otras formas de administración vaginal	269
5. AEROSOL FARMACÉUTICOS	273
<i>Begoña Seijo Rey</i>	
5.1. Introducción	273
5.1.1. Aspectos biofarmacéuticos	273
5.1.2. Ventajas	278
5.1.3. Aplicaciones	278
5.2. Sistemas presurizados	279
5.2.1. Clasificación de envases aerosol	280
5.2.2. Elementos de un envase aerosol	282
5.2.3. Llenado de aerosoles	290
5.2.4. Control de aerosoles presurizados	293

5.3. Sistemas dosificadores no presurizados	295
5.3.1. Nebulizadores	296
5.3.2. Inhaladores de polvo seco	297
5.4. Eficacia terapéutica de los diferentes sistemas para inhalación	301
 6. FORMAS DE ADMINISTRACIÓN SOBRE LA PIEL Y LAS MUCOSAS	306
<i>Marina Herráez y Alicia López Castellano</i>	
6.1. Pomadas: definición y características generales	306
6.1.1. Excipientes y bases para pomadas	307
6.1.2. Métodos generales de preparación de pomadas	323
6.1.3. Estabilidad y ensayos de las pomadas	327
6.1.4. Acondicionamiento y conservación	329
6.2. Otras formas de administración	331
6.2.1. Formas dermatológicas líquidas	331
6.2.2. Formas dermatológicas sólidas	333
6.2.3. Formas bucales y faríngeas	333
6.3. Preparados para uso oftálmico	333
6.3.1. Gotas oftálmicas o colirios: características	334
6.3.2. Pomadas oftálmicas	343
6.3.3. Lociones oftálmicas o baños oculares	344
6.3.4. Líquidos para lentes de contacto	344
6.4. Gotas nasales y óticas	345
 7. CORRECTIVOS Y COLORANTES	347
<i>Juan M. Irache, Pilar Ygartua y M.ª Jesús Renedo</i>	
7.1. Correctivos	347
7.1.1. Sabor y olor	348
7.1.2. Principios generales de la corrección del sabor y del olor	350
7.1.3. Edulcorantes	352
7.1.4. Aromatizantes	357
7.2. Colorantes	365
7.2.1. Clasificación	366
7.2.2. Regulaciones y especificaciones	367
7.2.3. Descripción de algunos colorantes	372
 8. NUEVAS FORMAS DE ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS	383
<i>Antonio M.ª Rabasco</i>	
8.1. Sistemas de liberación controlada	383
8.1.1. Mecanismos implicados en la liberación controlada	383
8.1.2. Sistemas orales de liberación controlada	395
8.1.3. Sistemas administrados por vía percutánea	416

8.1.4. Sistemas de liberación controlada para vía parenteral	422
8.1.5. Sistemas de liberación controlada para la vía oftálmica	430
8.2. Vectorización	433
8.2.1. Concepto	433
8.2.2. Sistemas transportadores de medicamentos	434

PARTE II

CONTROL DE CALIDAD

9. ACONDICIONAMIENTO DE LOS MEDICAMENTOS	449
<i>José Luis Vila Jato, M.ª Carmen Remuñán López, Begoña Seijo Rey y Dolores Torres López</i>	
9.1. Introducción	449
9.2. El acondicionamiento de los medicamentos	450
9.2.1. Acondicionamiento primario y secundario	450
9.3. Funciones	451
9.3.1. El acondicionamiento como protección	451
9.3.2. El acondicionamiento como información	455
9.4. Selección	457
9.5. El acondicionamiento primario	457
9.5.1. Características	457
9.5.2. Envases	459
9.5.3. Cierres	464
9.6. El acondicionamiento secundario	467
9.6.1. Estuche	467
9.6.2. Prospecto	470
9.7. Acondicionamientos especiales	472
9.7.1. Radiofármacos	472
9.7.2. Especialidades publicitarias	473
9.7.3. Productos para el cuidado y mantenimiento de lentes de contacto	473
9.7.4. Medicamentos veterinarios	474
9.8. Materiales de acondicionamiento	475
9.8.1. Vidrio	475
9.8.2. Plásticos	481
9.8.3. Elastómeros	487
9.8.4. Metales	489
9.8.5. Complejos	490
9.8.6. Papel y cartón	490
9.9. Operaciones de envasado y acondicionamiento	491
9.9.1. Maquinaria y locales	492
9.9.2. Envasado y cerrado	492
9.9.3. Etiquetado y estuchado	499
9.9.4. Maquinaria auxiliar	500
9.10. Gestión de la calidad del material de acondicionamiento	501
9.10.1. Control de componentes, envases y cierres	502

9.11. Validación de maquinaria y equipos de acondicionamiento	508
9.11.1. Validación de la maquinaria utilizada en el acondicionamiento primario	509
9.11.2. Validación de maquinaria utilizada en acondicionamiento se- cundario	511
10. ASEGURAMIENTO DE LA CALIDAD	513
<i>José Luis Lastres García, Paloma Frutos Cabanillas</i> <i>y M.^a Paloma Ballesteros Papantonakis</i>	
10.1. La calidad en la industria farmacéutica	513
10.1.1. Concepto de calidad	513
10.1.2. Calidad y coste	514
10.1.3. Calidad óptima	515
10.1.4. Atributos básicos para definir la calidad	516
10.1.5. Garantía de calidad	517
10.2. Control de calidad	517
10.3. Normas de correcta fabricación de medicamentos	518
10.3.1. Gestión de la calidad	519
10.3.2. Personal	521
10.3.3. Locales y equipo	522
10.3.4. Documentación	525
10.3.5. Producción	527
10.3.6. Control de calidad	531
10.3.7. Fabricación y análisis por terceros	533
10.3.8. Reclamaciones y retirada de productos	534
10.3.9. Autoinspección	534
10.4. Control de la calidad de procesos	535
10.5. Cartas de control	538
10.5.1. Diseño y construcción de un gráfico de control	539
10.5.2. Gráficos de control por variables	541
10.5.3. Gráficos de control por atributos	546
10.6. El proceso y las especificaciones	553
10.6.1. Capacidad de un proceso	554
10.7. Muestreo estadístico	556
10.7.1. Norma MIL-STD-105-D	563
10.8. Validación de procesos: concepto	566
10.8.1. Validación prospectiva	567
10.8.2. Validación retrospectiva	567
10.8.3. Revalidación	568
10.8.4. Documentación	568
10.9. Validación de procesos de producción	568
10.9.1. Formas farmacéuticas no estériles	570
10.9.2. Formas farmacéuticas estériles	585

Introducción

La preparación y formulación de los medicamentos se consideró durante muchos años como un arte, y su estudio como disciplina estaba constituido por una gran cantidad de conocimientos empíricos y descriptivos que se han transformado, en la actualidad, en un conjunto de nociones de alto rigor científico y acelerado desarrollo. La indicación, aún mantenida por tradición en prescripciones magistrales, de “Hágase según arte” debe ser sustituida por “Hágase según ciencia”, porque el horizonte intelectual y de preocupación científica se ha ampliado considerablemente para el logro de unos objetivos que pueden resumirse en la obtención de unos preparados farmacéuticos eficaces, seguros y coste-efectivos.

En este planteamiento se encuentran incluidos aspectos relacionados con el estudio de las formulaciones convencionales de administración de medicamentos al organismo, el diseño de nuevos sistemas de administración de medicamentos, el desarrollo de nuevas metodologías para el control de los preparados farmacéuticos y el conocimiento de las variables que dependen del sujeto y del medio ambiente en que éste se desenvuelve. Todos ellos constituyen factores que pueden modificar la respuesta terapéutica esperada.

Este conjunto de elementos ha venido siendo estudiado en una disciplina denominada Farmacia Galénica, cuyo fin primordial es la transformación de drogas y principios activos en medicamentos fácilmente administrables al organismo y que proporcionen una adecuada respuesta terapéutica. Su fin y razón de ser es el medicamento, en su aspecto técnico y, aunque este objetivo ha permanecido invariable a lo largo del tiempo, sin embargo resultan evidentes las profundas diferencias que se han ido produciendo, particularmente en lo que se refiere a los productos que manipula, a la metodología utilizada y a los términos concretos y específicos que persigue.

De acuerdo con el Profesor Cadórniga, la problemática del medicamento, desde su génesis hasta la consecución de una respuesta farmacológica, se puede representar según el siguiente esquema en el que se señalan las fases más significativas:

Génesis de un medicamento —> Desarrollo —> Elaboración —> Administración —> Respuesta
(Producto natural o síntesis química)

A la vista de este esquema, es fácil comprender que existen tres áreas de proyección inmediata que configuran la preparación y manipulación de los medicamentos: Área Química, Área Tecnológica y Área Biológica. Tradicionalmente, y también en el actual plan de estudios, las asignaturas conducentes a la obtención del título de Licenciado en Farmacia se han encuadrado en alguna de las mencionadas áreas. A lo largo de los diferentes planes de estudio de la Licenciatura de Farmacia se ha querido destacar cada área pero, si aceptamos que el farmacéutico debe ser un profesional del medicamento, evidentemente adquieren cada vez mayor importancia las materias que se configuran en las áreas tecnológica y biológica.

La Farmacia Galénica, en el esquema expuesto anteriormente, se enmarcaría en las fases de desarrollo, elaboración y administración de los medicamentos con vistas a la obtención de una respuesta terapéutica. Confluyen en ella aspectos encuadrados dentro del área química como del área biológica, ya que sería totalmente ilógico realizar el desarrollo y elaboración de un medicamento sin conocer las características físicas y químicas de los principios activos que intervienen, así como no tener en cuenta las circunstancias con las que se va a encontrar el medicamento cuando se administra a un organismo para obtener una respuesta terapéutica.

En el actual plan de estudios de la Licenciatura en Farmacia, la Farmacia Galénica se ha desglosado en una serie de disciplinas, tanto troncales como de libre configuración, que se pueden englobar todas ellas en la Tecnología Farmacéutica, encuadrada en el Área Tecnológica, y Biofarmacia y Farmacocinética, pertenecientes al Área Biológica. Es indudable que la Tecnología Farmacéutica y la Biofarmacia y Farmacocinética tienen una entidad suficiente para justificar su estudio individualizado; sin embargo, la necesidad de recurrir a su conjunto para resolver los problemas que les son propios determina que se mantenga el término de investigación galénica como aquella que se realiza para la resolución de un problema terapéutico haciendo uso de los conocimientos que proporciona la Tecnología Farmacéutica, la Biofarmacia y la Farmacocinética.

Tecnología Farmacéutica: conceptos básicos

Debe entenderse por *tecnología*, de acuerdo con la definición dada por el Diccionario de la Real Academia de la Lengua, el “conjunto de los conocimientos pro-

prios de un oficio mecánico o arte industrial”. Si se le aplica el término *farmacéutica* nos estamos refiriendo al conjunto de los conocimientos aplicables al arte de elaborar medicamentos. En definitiva, la Tecnología Farmacéutica se ocupa de todos los aspectos relacionados con el diseño, la elaboración y evaluación de las formas de dosificación de los medicamentos. El término *tecnología* no supone un desmerecimiento frente al de *ciencia*, ya que ambos términos acercan cada vez más sus posiciones y, en un mundo industrial, se asocian cada vez con mayor firmeza. De forma alternativa una de ellas se adelanta respecto a la otra, pero los progresos que se producen en los dos ámbitos se condicionan mutuamente y su interdependencia crece sin cesar. Así, del mismo modo que los procedimientos industriales se benefician de los avances de la ciencia, en ocasiones innovaciones importantes en el campo de la tecnología, originadas muchas veces por imperativos económicos, se sitúan a la vanguardia de la ciencia y actúan como estímulo de ésta.

Llegados a este punto, es conveniente establecer el significado de algunos de los términos que ya aparecen en la definición de Tecnología Farmacéutica o que van a surgir a lo largo de los diferentes capítulos de este libro.

- *Medicamento*. Todo producto que, convenientemente administrado al organismo, es capaz de prevenir, curar, paliar o diagnosticar un estado patológico. En esta definición se encuentran implícitos dos elementos característicos de todo medicamento.
- *Principio activo o fármaco*. Es la sustancia responsable de la aparición de un efecto farmacológico que permite cumplir, después de administrar un medicamento en una situación patológica, con la finalidad deseada.
- *Forma de dosificación*. Está implícitamente incluido en la expresión “convenientemente administrado”, ya que habitualmente es necesario dotar al principio activo de unas características que lo hagan adecuado para su administración al organismo. El concepto *forma de dosificación* ha evolucionado ampliamente hasta el concepto actual; durante muchos años se consideró simplemente como la forma que había que dar a un fármaco o principio activo para su administración a un organismo, pero actualmente las exigencias son mayores, ya que la forma de dosificación debe contener el o los principios activos en las cantidades adecuadas, mantenerlos inalterados durante su conservación en las condiciones especificadas y garantizar que va a producir una respuesta terapéutica satisfactoria. Por ello la forma de dosificación se considera como el producto resultante del proceso tecnológico que confiere al medicamento características adecuadas para su administración, correcta dosificación y eficacia terapéutica. Aunque la denominación *forma de dosificación* recoge mejor la definición expuesta, sin embargo es también muy frecuente el empleo de *forma farmacéutica*, por lo que se pueden considerar ambas denominaciones como sinónimas. Los objetivos que se persiguen con la transformación de un principio activo en una forma de dosificación son muy numerosos; cabe señalar, como más habituales, los siguientes:

- Posibilitar la administración de principios activos utilizados en dosis muy reducidas.
- Proteger el principio activo de los agentes atmosféricos.
- Proteger el principio activo de los efectos destructivos del medio gástrico.
- Mejorar las características organolépticas del principio activo.
- Proporcionar formas líquidas a partir de principios activos sólidos.
- Posibilitar la administración de principios activos a través de una determinada vía.
- Controlar la absorción de un principio activo.
- Dirigir selectivamente el principio activo a determinados órganos o tejidos.

Las posibilidades de administrar un medicamento a un organismo son actualmente muy numerosas, dado el elevado número de vías de administración, algunas de las cuales se recogen en el siguiente cuadro:

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	TIPO DE ADMINISTRACIÓN
Corazón	Intracardiaca
Arterias	Intraarterial
Venas	Intravenosa
Boca	Oral
Tracto gastrointestinal	Peroral
Recto	Rectal
Uretra	Intrauretral
Vagina	Vaginal
Piel	Cutánea Transdérmica
Tejido subcutáneo	Subcutánea
Músculo	Intramuscular
Cavidad nasal	Intranasal
Conjuntiva	Conjuntival
Pulmón	Pulmonar

Si se combina el lugar de administración con el estado físico de la forma de dosificación, se puede establecer la siguiente clasificación de las formas de dosificación:

LUGAR DE ADMINISTRACIÓN	ESTADO FÍSICO	FORMA DE DOSIFICACIÓN
Oral	Sólido	Cápsulas, comprimidos, grageas, granulados
	Líquido	Soluciones orales, jarabes, elixires, suspensiones y emulsiones orales
Rectal	Sólido	Supositorios
	Líquido	Enemas
Parenteral	Sólido	Comprimidos de implantación
	Líquido	Soluciones inyectables, suspensiones y emulsiones inyectables
Piel y mucosas	Semisólido	Pomadas
	Líquido	Colirios, gotas nasales y gotas óticas
	Gas	Aerosoles

La administración de un principio activo a través de una vía alternativa, controlar su absorción y fundamentalmente dirigirlo selectivamente, no es posible con las clásicas formas de dosificación que se acaban de exponer. Sin embargo el desarrollo del concepto *sistema terapéutico* y su aplicación a la práctica clínica ha supuesto un importante avance en el campo de la tecnología farmacéutica de tal forma que hoy día se habla de formas de dosificación convencionales y de nuevas formas de dosificación.

— *Sistemas terapéuticos*. Son formas de dosificación que liberan uno o más principios activos de forma continua, bajo una pauta preestablecida y durante un período de tiempo determinado. La idea y posterior desarrollo se debe a Zaffaroni, el cual pensó hacer medicamentos de manera que su principio activo no se liberara de forma masiva en el organismo, tal como sucedía con las clásicas formas de dosificación, sino hacerlo a menor velocidad pero constante o, mejor aun, constantemente adaptada a las necesidades del momento. El término de *sistema terapéutico* no ha tenido mucho éxito; es más frecuente hablar de *sistemas de liberación controlada* o bien de *sistemas vectorizados* en el caso en que el medicamento sea dirigido hacia un determinado órgano o tejido.

El proceso de transformación de un principio activo en medicamento implica la incorporación de una serie de sustancias auxiliares, denominadas excipientes, y de una serie de procesos, más o menos complejos, que a su vez pueden estar constituidos por una serie de operaciones tipo, conocidas como *operaciones unitarias* u *operaciones básicas*.

— *Excipientes*. Son sustancias o mezclas de sustancias carentes, por sí mismas, de actividad farmacológica que se usan conjuntamente con el principio activo para facilitar la preparación y empleo del medicamento. En algunos casos la finalidad de un excipiente es posibilitar la obtención de una determinada forma de dosificación, como por ejemplo cuando a un principio activo se le adiciona un excipiente que proporcione una mezcla apta para obtener un comprimido. En otros casos el excipiente tiene que ver más con el mantenimiento de la integridad del principio activo, no sólo durante las operaciones de obtención de una forma de dosificación, sino también durante el período de almacenamiento del medicamento hasta su administración a un organismo.

El conocimiento del importante papel que los excipientes pueden desempeñar en la liberación de un principio activo y, por lo tanto, en la actividad terapéutica de un medicamento constituye uno de los avances más significativos en el campo de la tecnología farmacéutica. La introducción de nuevos excipientes que facilitan los procesos de transformación de un fármaco en medicamento, así como el empleo de excipientes de tipo polimérico que, bien a través de procesos fisicoquímicos o bioquímicos, son capaces de controlar la liberación de un principio activo, permiten vislumbrar el creciente interés de la tecnología farmacéutica por estas sustancias, que no deben ser consideradas, como así ha sucedido durante muchos años, como meras sustancias inertes, pues desempeñan un papel primordial en el diseño de las modernas formas de dosificación. Ello ha llevado a establecer que los excipientes deben cumplir una serie de exigencias, tanto físicas como químicas, cuya aplicación sistemática ha hecho posible una estandarización cada vez más estricta de los mismos.

— *Operaciones básicas*. La inclusión de un principio activo en una forma de dosificación puede ser un largo proceso que requiere un cierto número de manipulaciones, cada una de las cuales se conoce con el nombre de *operación básica*. Así por ejemplo, si queremos obtener un comprimido se podrían necesitar las operaciones de pulverización del principio activo hasta que tenga el tamaño de partícula adecuado, seguidamente se incorporaría el o los excipientes que se mezclarían con el principio activo y, finalmente, se realizaría la compresión de la mezcla obtenida. La pulverización, mezcla y compresión constituirían, en este ejemplo, las operaciones básicas utilizadas para la obtención del comprimido.

Algunos autores prefieren denominar las operaciones básicas como *operaciones farmacéuticas* porque son operaciones ejecutadas con el fin de obtener una forma de dosificación. No obstante se debe tener en cuenta que muchas de las operaciones farmacéuticas son comunes a otras muchas actividades industriales, por lo que no es aconsejable adjetivar la denominación de *operación básica*, y sí en cambio se deben considerar como operaciones básicas en tecnología farmacéutica algunas operaciones como la esterilización o la purificación del agua para uso farmacéutico.

— *Sistemas farmacéuticos*. Con frecuencia, en el largo proceso de transformación de un principio activo en un medicamento, se obtienen productos intermedios que pueden dar lugar a diferentes formas de dosificación. Estos productos intermedios se conocen con el nombre de *sistemas farmacéuticos* y la necesidad de producir medicamentos a escala industrial ha determinado un mayor conocimiento de los aspectos físicos y fisicoquímicos de los mismos. Como sistemas farmacéuticos podemos considerar los sólidos pulverulentos, las suspensiones, emulsiones, etc.

Desarrollo de la Tecnología Farmacéutica

La Tecnología Farmacéutica ha experimentado un rápido desarrollo en las dos últimas décadas, el cual se justifica por razones de muy diversa naturaleza. Una de las razones es de tipo económico, ya que en los últimos años han crecido de forma extraordinaria los costes asociados a la introducción en el mercado farmacéutico de un nuevo principio activo, tal como se recoge en el presente cuadro:

Gastos de investigación y productividad en la industria farmacéutica norteamericana

	1960	1965	1975	1990
Gastos de investigación (millones de dólares)	< 100	365	1.062	8.229
Productividad (nº medicamentos que recibieron su aprobación)	50	25	15	23
Eficiencia	< 2	15	71	358
Tiempo necesario para obtener una aprobación	2	—	10-15	> 12

El creciente coste de la investigación farmacéutica, el largo tiempo necesario para la comercialización de un nuevo medicamento y el reducido tiempo de que se dispone para la explotación de la patente de un medicamento determinaron la necesidad de incorporar principios activos, ya conocidos, a nuevas formas de dosificación con el fin de obtener un mejor perfil terapéutico.

La necesidad de producir medicamentos de forma masiva ha determinado importantes progresos en el campo de la tecnología farmacéutica, entre los que se pueden citar los siguientes:

— La introducción de un gran número de nuevos excipientes, cuyas adecuadas características hacen posible la elaboración, por procedimientos relativamente sencillos, de formas de dosificación de alta calidad como sucede con los denominados excipientes de compresión directa que facilitan, en algunas ocasiones, la obtención de comprimidos que requerían largos procesos de elaboración.

- El desarrollo de numerosas técnicas útiles para la caracterización tanto de los principios activos como de los excipientes implicados en la elaboración de formas de dosificación, cuya aplicación sistemática ha permitido una estandarización de los mismos. En el campo de los sólidos pulverulentos, la aplicación de técnicas como la microscopia electrónica o el procesado digital de imágenes ha permitido llegar en la caracterización a niveles insospechados no hace muchos años.
- El mejor conocimiento de los principios fisicoquímicos que rigen los fenómenos que tienen lugar en los sistemas dispersos. En este sentido los avances en el campo de la tecnología de las suspensiones y emulsiones representa un buen exponente de la repercusión práctica de un profundo conocimiento de las bases teóricas sobre las que se asienta la elaboración de estos sistemas.
- La profundización en el estudio de los fundamentos científicos de las operaciones básicas que constituyen el entramado de los procesos industriales y la introducción de ciertas variantes en algunas operaciones clásicas, ha hecho posible la resolución de importantes problemas. En este campo, un buen ejemplo lo constituye la filtración cuya importancia en farmacia se ha visto reforzada con la aparición de técnicas de filtración que permiten realizar la esterilización de preparados farmacéuticos termolábiles.
- La generalización del uso de las técnicas de automatización que, además de una gran reducción en trabajo, tiempo y espacio, permiten una autorregulación de los procesos por medio de circuitos *feed-back*. En este sentido son los procesos de granulación y compresión los que están recibiendo una mayor atención, así como el empleo de máquinas comprimir instrumentalizadas que interpretan las señales de fuerza de compresión en términos de la cantidad de material que se está comprimiendo y que, de manera automática, permiten un reajuste de las condiciones del proceso.
- La necesidad de diseñar formas de dosificación adecuadas para administración de medicamentos cuyos principios activos difieren en muchas de sus características de los que hoy en día son habituales. La mayor parte de estos nuevos principios activos son péptidos y proteínas, y su utilización en terapéutica depende de la capacidad de su producción a escala industrial y del desarrollo de formas de dosificación adecuadas que permitan resolver los serios problemas de estabilidad que presentan. En este sentido la tecnología del ADN recombinante y la preparación de anticuerpos monoclonales permitirán, la primera, producir moléculas complejas en cantidades suficientemente grandes y coste-efectivas para su utilización en terapéutica. El primer producto de biotecnología comercializado fue la insulina humana, seguida de la hormona de crecimiento y del factor activador del plasminógeno tisular; asimismo se encuentran varias moléculas más en diversas fases de investigación clínica.

La preparación de anticuerpos monoclonales, que permitan dirigir de forma selectiva un principio activo o un sistema farmacéutico hacia su lugar de acción, constituye un interesantísimo campo de investigación para muchos medicamentos y particularmente los antineoplásicos, cuyos serios efectos adversos pueden quedar muy disminuidos al ir dirigidos específicamente a las células tumorales.

Otro aspecto relacionado con estos nuevos principios activos es el desarrollo de procedimientos de mejora de la difusión y transporte a través de membranas biológicas, ya que ello permitiría su utilización a través de vías alternativas a la vía parenteral y un mayor grado de cumplimiento por parte del paciente. En este sentido, podemos citar la administración de moléculas polipeptídicas por vía nasal y los numerosos trabajos que se están realizando con la finalidad de administrar la insulina por una vía alternativa a la subcutánea.

La producción industrial de medicamentos y los retos que plantean los nuevos principios activos de la era biotecnológica, constituyen un motor importante de la investigación en tecnología farmacéutica, aunque también se deben considerar las crecientes exigencias en cuanto a la calidad que han de satisfacer los medicamentos. Las condiciones de conservación de los medicamentos fueron expresadas, durante muchos años, por las vagas normas oficiales de "conservarse en lugar fresco y seco", pero con la introducción de los productos biológicos comienzan a vislumbrarse, aunque todavía no asentadas con una base teórica y proyección práctica, los conceptos de *estabilidad* y *caducidad* que fueron desarrollados a partir de los años cincuenta. Se establece en esta década que principios activos, hasta entonces considerados como estables, podían sufrir una pérdida de su actividad, por lo que los preparados farmacéuticos debían considerarse como sistemas fisicoquímicos de vida limitada, lo que se traduce en la necesidad de establecer una pérdida de actividad aceptable y fijar el tiempo transcurrido desde su preparación hasta alcanzar el límite establecido.

Un cambio importante en cuanto a las exigencias que deben cumplir los preparados farmacéuticos comienza a producirse en la década de los años sesenta en la que se comienza a vislumbrar la posibilidad de que aparezcan problemas de ineficacia terapéutica en formulaciones que cumplieran con los criterios de calidad vigentes hasta entonces. Los resultados de los estudios llevados a cabo en esta línea revelaron la insuficiencia de unas especificaciones, basadas exclusivamente en criterios analíticos y farmacotécnicos, por lo que se requiere una aproximación biológica al diseño y elaboración de las formas de dosificación. Fruto de esta aproximación es el nacimiento de la Biofarmacia y el fuerte impulso que experimenta la Farmacocinética que, a su vez, marcan profundamente el desarrollo posterior de la Tecnología Farmacéutica.

Si, dentro de la complejidad de una evolución tan importante, hubiese que señalar una idea como responsable en mayor medida de la misma, se señalaría el concepto de *biodisponibilidad*, el cual se puede definir como la cantidad de principio activo contenido en una forma de dosificación que alcanza inalterado la circulación sistémica y la velocidad con que se realiza este proceso. Sea cual sea la perspecti-

va desde la que se contemple la forma de dosificación, la biodisponibilidad se ha convertido en un criterio determinante para la evaluación de su calidad.

Dados los numerosos factores, tanto tecnológicos como biofarmacéuticos, que confluyen en la obtención de una forma de dosificación, incluso en las más sencillas, resulta de importancia capital en su diseño el empleo de técnicas de optimización estadística adecuadas para que, con un reducido número de experiencias, se puedan desvelar aquellos factores que resulten más críticos en su desarrollo e identificar la formulación más adecuada.

Finalmente, de acuerdo con la idea de que la calidad de un producto debe entenderse como algo que se genera a lo largo del proceso de elaboración, ha surgido la necesidad de delimitar los riesgos asociados a un determinado proceso y de reducirlos en la mayor medida posible. Ello ha generado el concepto de *validación de procesos* definido por la FDA como un programa documentado que proporciona un elevado grado de seguridad de que un proceso específico conduce a la obtención de un producto con las especificaciones y los atributos de calidad previstos. Aunque inicialmente los protocolos de validación se aplicaron a los procesos de esterilización, se han generalizado y se han convertido en habituales para la elaboración de cualquier forma de dosificación, materias primas, métodos analíticos, etc.

La Tecnología Farmacéutica, en el momento actual, se encuentra en una posición excelente tras la resolución de los numerosos problemas que la han llevado desde una ciencia artesanal hasta una ciencia con una fuerte base científica. Su futuro se presenta altamente atractivo e ilusionante por los retos con los que se debe enfrentar, particularmente con la introducción de los nuevos medicamentos obtenidos por biotecnología, cuya posibilidad de utilización terapéutica está fuertemente condicionada a la obtención de adecuadas formas de dosificación.

José Luis Vila Jato

Parte I

Formas farmacéuticas

Formas líquidas orales

Los líquidos de administración oral son normalmente disoluciones, suspensiones o emulsiones que contienen uno o más fármacos en un vehículo apropiado y que están destinadas a ser ingeridas sin diluir o previa dilución. También pueden prepararse de forma extemporánea antes de su ingestión a partir de polvos o granulados y de un vehículo apropiado.

Los vehículos más utilizados son el etanol (C_2H_5OH), la glicerina ($CH_2OH-CHOH-CH_2OH$), el propilenglicol ($CH_3CHOH-CH_2OH$) y el agua purificada.

Atendiendo al sistema fisicoquímico que constituye la formulación y a su destino en el organismo, las preparaciones líquidas orales pueden clasificarse del siguiente modo:

a) Soluciones orales:

— Destinadas a ser ingeridas:

- Soluciones.
- Jarabes.
- Elixires.

— Destinadas a su aplicación tópica a nivel de la cavidad bucal:

- Colutorios.
- Soluciones para gargarismos.
- Soluciones para enjuagues.

b) Suspensiones orales.

c) Emulsiones orales.

No se incluyen en la clasificación los preparados obtenidos por disolución extractiva (tisanas, tinturas, alcoholaturos, etc.) o por destilación (hidrolatos y alcoholatos), por su menor difusión en el campo farmacéutico.

Las formas líquidas orales suelen presentar algunas ventajas, como una mayor biodisponibilidad que las formas sólidas, un menor efecto irritante sobre la mucosa gástrica y una mayor facilidad de ingestión por parte de pacientes pediátricos y geriátricos que las formas sólidas. Entre los inconvenientes, cabe destacar el mayor riesgo de contaminación y la posible inestabilidad de los fármacos en disolución.

1.1. Soluciones orales destinadas a ser ingeridas

1.1.1. Soluciones

Son formas farmacéuticas que contienen uno o más fármacos disueltos en un líquido y que, por sus componentes o modo de preparación, no están incluidas en otra categoría. Se administran por vía oral y se dosifican por volumen.

Pueden presentarse como soluciones límpidas y transparentes de sabor y olor agradable, o como un producto sólido (polvo o granulado) para disolver extemporáneamente en el vehículo que le acompaña (agua purificada u otro).

A) Componentes de las soluciones orales

Los componentes básicos de las soluciones orales son el fármaco o fármacos y el vehículo, que habitualmente es agua purificada. Además, pueden contener sustancias auxiliares como tampones, humectantes, solubilizantes, conservantes, estabilizantes, aromatizantes, edulcorantes y colorantes, que cumplen los siguientes objetivos:

- Conseguir la compatibilidad con el medio fisiológico.
- Facilitar la solubilización del fármaco.
- Mantener la estabilidad física y química de los componentes.
- Prevenir el crecimiento de microorganismos.
- Corregir el olor, sabor y color, para facilitar la ingestión de la solución.

B) Preparación de las soluciones orales

El proceso de preparación supone solubilizar los componentes de la formulación en el vehículo seleccionado. Los problemas que pueden plantearse son los mismos que se dan en la elaboración de disoluciones y derivan de las características fisicoquímicas y galénicas de los componentes y de la aceptabilidad de la formulación por parte del paciente.

Asimismo, factores como la temperatura, el tamaño de partícula, la utilización de una mezcla de disolventes, la adición de sustancias auxiliares, etc., influyen de igual modo que en cualquier disolución.

La elaboración de polvos o granulados para la preparación extemporánea de soluciones orales implica mezclar correctamente las sustancias auxiliares con el fármaco y seleccionar el adecuado disolvente (o mezcla de disolventes), de modo que la incorporación del sólido en el vehículo proporcione rápida y fácilmente una disolución.

1.1.2. Jarabes

Son preparaciones acuosas, límpidas y de elevada viscosidad, que contienen un azúcar, generalmente sacarosa, en concentración similar a la de saturación. Si el agente edulcorante es la sacarosa, la densidad del jarabe es 1,313 a 15-20 °C; el punto de ebullición, 105 °C, y el contenido en sacarosa, 64-65% (p/p), que corresponde aproximadamente a 2/3 de sacarosa y 1/3 de agua.

En el caso de utilizar glucosa, hay que tener en cuenta que ésta es menos soluble que la sacarosa y la saturación corresponde a una concentración aproximada del 50% (p/p), es decir 1/2 de glucosa y 1/2 de agua.

Por tratarse de preparaciones acuosas, los jarabes son apropiados para la administración de fármacos hidrosolubles. Asimismo, por no contener alcohol (o contenerlo en baja cantidad) y por su sabor agradable, son formas líquidas orales de amplia difusión en pediatría.

A) Funciones del azúcar

El azúcar ejerce una acción conservante, edulcorante y viscosizante. La alta concentración de azúcar le confiere al jarabe una elevada presión osmótica que impide el desarrollo fúngico y bacteriano. Las soluciones azucaradas sustraen de los microorganismos, por ósmosis, el agua que éstos necesitan para su desarrollo.

La densidad del jarabe simple de sacarosa es 1,313. Ya que la solución saturada de sacarosa corresponde a un contenido de esta sustancia del 65% (p/p), en 100 mL de jarabe (que pesan 131,3 g) habrá 85 g de sacarosa ($131,3 \times 0,65$) y 46,3 g o mL de agua purificada ($131,3 - 85$).

Los 85 g de sacarosa ocupan un volumen de 53,7 mL ($100 - 46,3$) (1 g de sacarosa ocupa 0,63 mL). De este modo, 46,3 g de agua purificada son utilizados para disolver 85 g de sacarosa. La solubilidad de la sacarosa en agua es 1 g en 0,5 mL. Así, para disolver 85 g de sacarosa se requieren 42,5 mL de agua purificada. La diferencia $46,3 - 42,5 = 3,8$ mL de agua purificada corresponde al agua en exceso que se emplea en la preparación de 100 mL de jarabe simple de sacarosa. Esta pequeña cantidad de agua, denominada “agua libre”, es insuficiente para que se produzca el crecimiento de microorganismos y, sin embargo, proporciona estabilidad física al jarabe bajo condiciones de pequeñas variaciones de temperatura.

Por lo tanto, 85 g de sacarosa preservan 46,3 mL de agua (1 g de sacarosa preserva 0,544 mL de agua).

Desde el punto de vista de la conservabilidad, las preparaciones altamente concentradas son las más favorables.

Si el jarabe tuviera una concentración de azúcar igual a la de saturación, no necesitaría conservantes, porque estaría bien protegido frente al crecimiento de microorganismos. Sin embargo, un pequeño descenso de temperatura durante el almacenamiento podría producir en estos jarabes la separación de cierta cantidad de azúcar. Esta cantidad sería igual a la que existe en exceso con respecto a su solubilidad a la temperatura de almacenamiento. Por este motivo, la mayoría de los jarabes se formulan con una concentración de azúcar cercana, pero inferior a la de saturación, y se añaden agentes conservantes que previenen la proliferación de microorganismos y aseguran su estabilidad durante el período de almacenamiento y utilización.

Es necesario considerar que, a medida que aumenta el contenido en azúcar, puede verse dificultada la disolución de ciertos fármacos en el jarabe.

Estas preparaciones pueden llevar diferentes polioles, como glicerina, sorbitol, etc., que retrasan la cristalización del azúcar e incrementan la solubilidad de los diferentes componentes del jarabe.

Por otra parte, el azúcar disminuye la constante dieléctrica del agua, lo cual puede facilitar la disolución de algunas sustancias poco polares, como el ácido p-aminobenzoico, la quinina, el fenobarbital, etc., que por requerir para su disolución una constante dieléctrica menor que la del agua, son más solubles en jarabe simple (constante dieléctrica = 60) que en agua (constante dieléctrica = 80).

Los jarabes son formas fuertemente edulcoradas que facilitan la administración oral de fármacos que tienen caracteres organolépticos desagradables. Por este motivo, son fácilmente aceptados por niños y ancianos y habitualmente prescritos en pediatría y geriatría.

El jarabe de regaliz se recomienda para enmascarar el sabor salado de los bromuros, los yoduros y los cloruros. Esta recomendación se basa en su carácter coloidal y doble dulzura, la inmediata que proporciona el azúcar y la persistente de la glicirricina. También sirve para disimular el sabor amargo de los preparados que contienen vitaminas del complejo B.

La gran cantidad de azúcar presente en los jarabes proporciona una elevada viscosidad que hace que se mantenga el sabor dulce en la boca durante un tiempo prolongado.

B) Tipos de jarabes

Existen dos tipos de jarabes: los aromáticos y los medicamentosos.

1. Jarabes aromáticos

Los jarabes aromáticos, llamados también “no medicamentosos”, son aquellos que no contienen sustancias farmacológicamente activas. Son, en realidad, solu-

ciones saturadas de un azúcar que pueden contener sustancias aromáticas o de sabor agradable y agentes correctores del color. Se utilizan para las siguientes finalidades:

- Como vehículos en preparaciones extemporáneas, ya sean soluciones o suspensiones.
- Como punto de partida para la preparación de jarabes medicamentosos.
- Como integrantes de otras formas farmacéuticas: para corregir el sabor de formas líquidas orales, como espesantes de disoluciones orales o como agentes aglutinantes en la preparación de granulados.

Dentro de este grupo de jarabes se encuentran los simples y los de zumos. Los primeros son disoluciones acuosa de un azúcar a saturación. Los jarabes de zumos se preparan disolviendo el azúcar en el zumo respectivo. Se lleva rápidamente a ebullición y se filtra la solución. La cantidad de sacarosa que hay que añadir depende de la densidad de cada zumo, que en sí ya contiene diversos azúcares y otras sustancias.

Los jarabes de zumos más frecuentes son el de cerezas, el de naranja y el de cacao (cuadro 1.1).

CUADRO 1.1
Jarabes aromáticos

JARABE DE CEREZAS	Zumo de cerezas Sacarosa Etanol (95%) Agua purificada, c.s.p.	475 mL 800 g 20 mL 1.000 mL
JARABE DE NARANJA	Tintura de naranja dulce Ácido cítrico Talco Sacarosa Agua purificada, c.s.p.	50 mL 5 g 15 g 820 g 1.000 mL
JARABE DE CACAO	Cacao [máximo 12% grasa] Sacarosa Glucosa líquida Glicerina Cloruro sódico Vainillina Benzoato sódico Agua purificada, c.s.p.	180 g 600 g 180 g 50 mL 2 g 0,2 g 1 g 1.000 mL

El jarabe de cerezas tiene como base jarabe de sacarosa al que se añade alrededor del 47% de zumo de cerezas. Por su sabor ácido y frutal resulta atractivo para muchos pacientes. El pH ácido limita su uso a la vehiculización de fármacos estables en este medio. Al estar exento de taninos es compatible con sales de hierro. Enmascara sabores amargos y salados.

El jarabe de naranja utiliza tintura de cáscara de naranja dulce y ácido cítrico como fuente de sabor y acidez. Es de palatibilidad parecida al zumo de naranja y constituye un vehículo adecuado para fármacos estables en medio ácido.

El jarabe de cacao es una suspensión de polvo de cacao en un vehículo acuoso edulcorado y densificado con sacarosa, glucosa líquida y glicerina, saborizado con vainillina y cloruro sódico. Se emplea para facilitar la administración de preparaciones amargas en niños.

2. Jarabes medicamentosos

Son jarabes aromáticos que contienen uno o más fármacos y se emplean en terapéutica por la acción característica de los fármacos de la fórmula. En los cuadros 1.2 a 1.5 se recoge la composición de algunos jarabes medicamentosos.

CUADRO 1.2
Jarabe emético de ipecacuana (pediátrico)

Extracto líquido de ipecacuana	70 ml
Ácido clorhídrico	2,5 ml
Glicerina	100 ml
Jarabe simple, c.s.p.	1.000 ml

CUADRO 1.3
Jarabe antihistamínico

Maleato de clorfeniramina	400 mg
Glicerina	25 ml
Jarabe simple	83 ml
Solución de sorbitol (70% p/p)	282 ml
Benzoato sódico	1 g
Alcohol	60 ml
Color y aroma	c.s.
Agua purificada, c.s.p.	1.000 ml

CUADRO 1.4
Jarabe de fosfato de codeína

Fosfato de codeína	3 g
Solución de tartrazina compuesta	10 ml
Solución de ácido benzoico	20 ml
Sol. clorofórmica al 5% en alcohol del 90%	20 ml
Agua purificada	20 ml
Jarabe de limón	200 ml
Jarabe simple, c.s.p.	1.000 ml

CUADRO 1.5
Jarabe de sulfato ferroso

Sulfato ferroso	135 g
Ácido cítrico	12 g
Solución de sorbitol	350 ml
Glicerina	50 ml
Benzoato sódico	1 g
Aroma	c.s.
Agua purificada, c.s.p.	1.000 ml

C) Componentes de los jarabes

Los componentes básicos de un jarabe son azúcares, agua purificada, conservantes antimicrobianos, codisolventes, saborizantes y otras sustancias auxiliares como espesantes, estabilizantes y colorantes.

— *Azúcares.* El azúcar más frecuentemente utilizado es la sacarosa, cuya concentración de saturación es del 64-65% (p/p). La glucosa, menos soluble que la sacarosa, alcanza la saturación en agua a concentraciones del 50% (p/p). Esta solución presenta actividad reductora y evita la oxidación de fármacos fácilmente alterables por este proceso, como el ioduro ferroso.

En algunas ocasiones el azúcar es sustituido, total o parcialmente, por sustancias que no son azúcares: sorbitol, glicerina y propilenglicol.

— *Agua.* Es necesario utilizar agua purificada o destilada, desprovista de sales (fundamentalmente iones de calcio) que puedan ocasionar precipitaciones de los fármacos incorporados. Asimismo, se recomienda que esté exenta de anhídrido carbónico porque facilita el proceso de hidrólisis de la sacarosa.

— *Conservantes.* La cantidad adecuada para proteger un jarabe depende de la proporción de agua disponible para el crecimiento de microorganismos, de

la naturaleza y actividad antimicrobiana inherente a los componentes del jarabe y de la actividad misma del conservante.

Algunos de los conservantes más habituales son el ácido benzoico (0,1-0,2%) y el benzoato de sodio (0,1-0,2%).

Debido a que la capacidad conservante de la forma no disociada es superior a la forma disociada (ion benzoico), la eficacia del ácido benzoico y derivados está fuertemente condicionada por el pH del jarabe, que determina la disociación del conservante.

Las combinaciones de p-hidroxibenzoato de metilo, propilo y butilo se incorporan totalizando alrededor de un 0,1%. A medida que se incrementa el radical del éster (metilo, propilo, butilo), aumenta la eficacia de los ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, pero al mismo tiempo disminuye considerablemente la solubilidad de los mismos en agua. Este hecho no plantea problemas porque la solubilidad es siempre superior a la concentración mínima necesaria para preservar el jarabe.

El etanol, que en ocasiones se incorpora como codisolvente, no suele estar presente en el jarabe final en la cantidad mínima necesaria para que actúe como conservante (18%).

- **Codisolventes.** Con objeto de facilitar la disolución de componentes alcoholsolubles (ciertos colorantes y saborizantes), es frecuente añadir alcohol. Se puede recurrir también a la glicerina, que incrementa la solubilidad de taninos y extractos vegetales en jarabes, o bien a diversos polioles.
- **Saborizantes.** Por su alto contenido en azúcar, los jarabes son formas de dosificación de sabor agradable. Sin embargo, existen ciertas sustancias (fármacos u otros componentes del jarabe) que por su intenso sabor desagradable requieren además la incorporación de correctores del sabor. Los conservantes metilparabén, propilparabén y butilparabén tienen sabores poco aromáticos y producen sensación de entumecimiento de la lengua, por lo que se formulan a las concentraciones efectivas mínimas.

Pueden ejercer el papel de saborizantes los jarabes de zumos, saborizantes sintéticos (sustancias aromáticas obtenidas por síntesis química) o productos naturales como la esencia de naranja, la vainillina, etc. En el cuadro 12.6 se recoge el sabor que poseen determinados compuestos químicos procedentes de productos naturales.

Debido a que los jarabes son preparaciones acuosas, el saborizante debe poseer suficiente solubilidad en agua. Si es escasamente soluble, se añade una pequeña cantidad de alcohol al jarabe con objeto de asegurar la perfecta disolución del saborizante.

En la sensación gustativa propiamente dicha, se distinguen cuatro sabores fundamentales, primarios o básicos: dulce, salado, ácido y amargo.

Para paliar el sabor ácido puede ser suficiente la adición de cloruro sódico o jarabes frutales de sabor ácido como los de naranja o limón. El sabor amargo tarda en aparecer y luego es muy persistente. Es difícil contrarres-

tarlo con un sabor dulce porque éste desaparece, mientras el sabor amargo persiste. Es conveniente armonizar el sabor amargo con la adición de jarabe de cacao o de café, ya que estas dos sustancias recuerdan el sabor amargo. El jarabe de cacao tiene como ventaja su baja viscosidad, lo que favorece su rápida eliminación de las papilas gustativas. Por último, el sabor salado suele disimularse con sabores frutales.

- **Colorantes.** Para mejorar la apariencia del jarabe se seleccionan colorantes que concuerden con el saborizante empleado: amarillo y naranja para cítricos, rosa intenso para grosella, marrón para chocolate, verde para menta, etc. Al igual que los saborizantes, deben ser solubles en agua o han de solubilizarse con ayuda de una pequeña cantidad de alcohol.

Algunos de los más utilizados son el *FD & C Red* N° 3, el *FD & C Yellow* N° 6, el *FD & C Blue* N° 2, el *D & C Green* N° 5, y el *D & C Orange* N° 5, entre otros.

CUADRO 1.6
Sabor de algunos compuestos químicos utilizados en la elaboración de jarabes

SABOR	COMPUESTO QUÍMICO
Almendras amargas	Benzaldehído
Anís	Anetol
Cacao	Cinamato de amilo
Canela	Aldehído cinámico
Cereza	Acetoacetato de etilo
Clavo	Eugenol
Coñac	Caprilato de amilo
Frambuesa	Aldehído C-20
Fresa	Etilmetilfenilglicidato
Limón	Citral
Nuez	Butirofenona
Pera o plátano	Acetato de amilo
Piña	Butirato o caprilato de amilo
Uva	Antranilato de metilo
Vainilla	Vainillina
Vino	Malonatos de metilo, etilo y butilo

D) Obtención de los jarabes

De entre las diferentes técnicas de preparación de jarabes medicamentosos, se seleccionan las más adecuadas en función de las propiedades fisicoquímicas de los diversos componentes del jarabe:

- *Jarabes obtenidos por disolución directa del azúcar en el líquido medicamentoso.* Se añade el azúcar a una disolución acuosa, previamente preparada, que contiene el fármaco y las sustancias auxiliares. Este método es aplicable siempre que el fármaco se encuentre disuelto en un líquido acuoso.
- *Jarabes obtenidos por disolución de sus componentes en jarabe simple.* La disolución de los componentes sólidos en el jarabe simple es un proceso lento debido a la elevada viscosidad del mismo y a la limitada cantidad de agua disponible presente. Por ello, se aconseja disolver los componentes del jarabe en una pequeña cantidad de agua (la mínima) e incorporar la solución resultante al jarabe simple. Si se requiere mucha cantidad de agua para disolver el fármaco, será necesario concentrar la solución final por evaporación para restablecer la concentración inicial de azúcar.
- *Jarabes obtenidos por adición del jarabe simple a un líquido medicinal.* Este método se emplea cuando el jarabe contiene extractos fluidos, tinturas u otros líquidos medicinales. Normalmente se mezclan 5 partes de líquido extractivo y 95 partes de jarabe simple. Los jarabes preparados con esta técnica suelen formar precipitados porque a menudo los líquidos medicinales contienen alcoholes, y las sustancias resinosas y oleosas, disueltas por el alcohol, precipitan al mezclarse con el jarabe, produciendo preparados de mal aspecto.

Si los compuestos alcohol-solubles no son necesarios en el jarabe, se pueden eliminar mezclando el extracto fluido o tintura con agua. Se deja reposar la mezcla hasta que se produzca la completa separación de los componentes insolubles en agua y se filtran desde la mezcla. El filtrado obtenido representa el líquido medicinal, al cual se añade el azúcar para la preparación del jarabe.

E) Preparación del jarabe simple de sacarosa

El jarabe simple es una disolución acuosa de un azúcar cuya concentración se aproxima a la de saturación. Puesto que, con frecuencia, el azúcar es sacarosa, este apartado tratará fundamentalmente de la preparación del jarabe simple de sacarosa.

La disolución del azúcar en el agua puede hacerse en frío o en caliente. Los métodos de disolución en caliente propician la formación de azúcar invertido en cantidades no despreciables y la aparición de una coloración amarillenta, debido a la caramelización del azúcar. No obstante, la aplicación de calor facilita la eliminación de anhídrido carbónico disuelto en el agua, disminuyendo así el riesgo de hidrólisis de la sacarosa.

En general se recurre a técnicas en frío cuando se necesita un jarabe incoloro. El proceso requiere más tiempo que si se prepara en caliente porque el calor facilita la disolución del azúcar, pero el jarabe resultante tiene mayor estabilidad.

1. Métodos en frío

Existen tres procedimientos para disolver el azúcar: mediante agitación, por percolación y en sacarolizador.

- *Disolución del azúcar mediante agitación.* Para disolver la sacarosa se coloca el agua de la fórmula en un recipiente y, mediante agitación, se va incorporando el azúcar lentamente, con el fin de evitar un aumento excesivo de la viscosidad. Este aspecto es muy importante, ya que la viscosidad del jarabe es muy elevada y, de no incorporar el azúcar en fracciones, se dificulta notablemente la disolución de las últimas fracciones.

Otro método consiste en verter una pequeña porción de agua sobre la sacarosa, agitar hasta que quede homogéneamente humectada y seguir añadiendo agua hasta completar su proporción, con agitación constante.

- *Por percolación.* Se realiza en un dispositivo llamado “percolador”, de dimensiones adecuadas al nivel de producción que se desee. En el cuello del percolador se introduce una torunda de algodón que actúa como medio filtrante (figura 1.1).

En el percolador se coloca el azúcar de modo que forme un lecho de sacarosa cristalina. El agua se adiciona por la parte superior a la velocidad necesaria para obtener un flujo adecuado de percolado. El agua, al pasar a través de la sacarosa, la va disolviendo, y el jarabe simple formado se recoge por la parte inferior. Si es necesario, el percolado se vuelve a pasar por el percolador hasta que todo el azúcar se haya disuelto.

Una importante ventaja de este método es que la formación del jarabe simple es relativamente rápida y se obtiene un jarabe simple de una concentración de sacarosa aproximada del 64,4% (p/p), totalmente claro e incoloro, que no es preciso someter a una clarificación posterior.

Para preparar, por ejemplo, 1.000 mL de jarabe simple, se llena el percolador con 850 g de sacarosa, se percuela con 450 g de agua purificada y se lava el percolador y la torunda con 20 g de agua purificada. Se obtienen así 1.320 g (aproximadamente 1.000 mL) de jarabe simple (850 + 450 + 20).

La correcta realización de esta técnica implica tener en cuenta los siguientes aspectos:

- Se debe utilizar azúcar granular gruesa, no finamente pulverizada, para evitar que se obture el percolador cuando se humedezca.
- El algodón en el cuello del percolador no debe estar ni flojo, pues la filtración no sería adecuada y se obtendría un jarabe turbio, ni excesivamente apretado, porque se detendría el proceso. En este último caso, la velocidad de filtración sería tan lenta que encima del algodón se formaría una disolución de viscosidad sumamente elevada, imposible de filtrar.

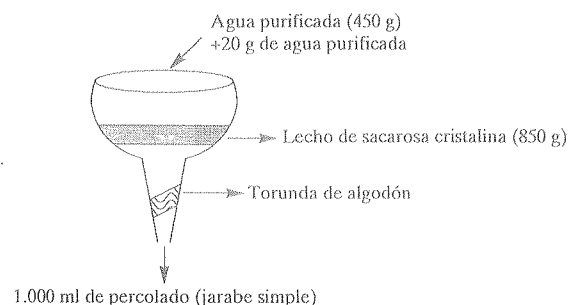


FIGURA 1.1. Preparación del jarabe simple por percolación.

— *En sacarolizador.* La disolución del azúcar en frío es un procedimiento lento que requiere un contacto prolongado del azúcar con el agua. En la industria se utilizan aparatos llamados “sacarolizadores” (figura 1.2), diseñados a tal fin y de capacidad variable según las necesidades. El sacarolizador permite la elaboración de jarabe simple en frío, sin agitación y de forma continua.

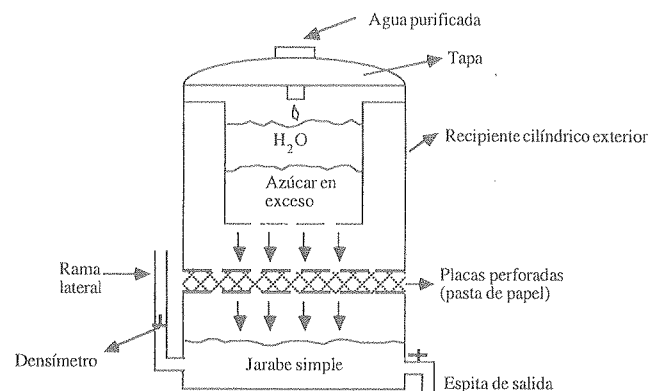


FIGURA 1.2. Sacarolizador.

El recipiente metálico exterior dispone de una rama lateral de vidrio con un densímetro que va indicando la densidad del jarabe elaborado, lo que permite corregir las proporciones de agua y azúcar.

El dispositivo consta de un recipiente cilíndrico metálico provisto en su parte central de dos placas perforadas, entre las cuales se introduce pasta de papel como medio filtrante. En la parte superior de este cilindro se encaja otro de menores dimensiones, cuyo fondo está perforado. En este cilindro de fondo discontinuo se coloca azúcar en exceso (1.850 g por cada kg de agua) y en la parte superior agua purificada. El agua va cayendo y disolviendo el azúcar. La solución saturada de sacarosa atraviesa la placa perforada, se filtra a través de la pasta de papel y pasa al recipiente inferior, donde queda almacenada.

El jarabe es retirado a través de una espita de salida situada a un lado del depósito.

La producción puede hacerse de forma continua reponiendo el azúcar y el agua constantemente, de modo que se mantenga siempre un exceso de azúcar y renovando con frecuencia la pasta de papel para que la clarificación sea adecuada.

2. Métodos en caliente

La aplicación de calor facilita la disolución del azúcar y permite obtener jarabes de forma más rápida que en frío. En la industria se emplean recipientes de acero inoxidable con agitadores, calentados por vapor de agua a ligera sobrepresión o inyectando directamente vapor de agua en el recipiente que contiene el agua y la sacarosa, hasta que por disolución se produce el jarabe de densidad deseada.

Para compensar las pérdidas de agua por evaporación, inevitables en este método, se parte de 1.650 g de azúcar por cada kg de agua, que es una proporción adecuada según indica la experiencia. Finalizada la disolución, los desajustes en la concentración se corrigen añadiendo suficiente agua purificada para obtener el peso o volumen que se desea.

La preparación de jarabes medicamentosos en caliente sólo se realiza en casos muy determinados. Así, por ejemplo, cuando en el jarabe existen sustancias de naturaleza proteica que interesa eliminar, se disuelve el azúcar a temperatura inferior a la de ebullición (80 °C) y se eleva rápidamente la temperatura manteniendo unos minutos la ebullición. De este modo se coagulan las sustancias proteicas y seguidamente se separan por colado.

Cuando el jarabe medicamentoso que se va a preparar a partir del jarabe simple elaborado en caliente contiene componentes estables al calor, éstos se incorporan al jarabe simple caliente. Posteriormente se deja enfriar hasta la temperatura ambiente y se ajusta el volumen con agua.

Si los componentes del jarabe medicamentoso son termolábiles o volátiles, se adicionan después de haber disuelto el azúcar y, para evitar degradaciones o pérdidas, se enfría la disolución rápidamente a temperatura ambiente.



Frente a la ventaja de la rapidez de disolución del azúcar hay que citar las dos grandes desventajas de los métodos en caliente: la caramelización del azúcar y la inversión de la sacarosa. El primer fenómeno es la aparición de un color amarillento o pardusco debido a la acción del calor sobre la sacarosa. El proceso es tanto más acusado cuanto mayor sea la temperatura y el tiempo de calefacción.

La inversión de la sacarosa ($C_{12}H_{22}O_{11}$), por su parte, consiste en la hidrólisis de la misma, lo que da lugar a dos monosacáridos, dextrosa (glucosa) y fructosa (levulosa).



Mientras que en una solución de sacarosa la luz polarizada rota a la derecha, a medida que avanza su hidrólisis disminuye la rotación óptica y se negativiza al completarse la reacción. De este modo, una solución de sacarosa que ha sufrido hidrólisis rota la luz polarizada a la izquierda y por ello el proceso se denomina “inversión” y a la combinación de los dos monosacáridos que se forman “azúcar invertido”.

Al preparar jarabes en caliente se produce, en mayor o menor medida, la inversión de una parte de la sacarosa. El proceso se intensifica en presencia de ácidos porque el ion hidrógeno actúa como catalizador de esta reacción hidrolítica.

Como la levulosa que se forma durante la inversión es más dulce que la sacarosa, el jarabe resultante es más dulce que el original. El sabor dulce relativo de levulosa, sacarosa y dextrosa es 173:100:74. El azúcar invertido es por lo tanto 1,23 veces más dulce que la sacarosa.

El azúcar invertido fermenta con mayor facilidad que la sacarosa y tiende a oscurecerse debido al efecto del calor sobre la levulosa del azúcar invertido. Sin embargo, sus dos azúcares reductores son útiles para retardar la oxidación de otras sustancias.

F) Preparación de otros jarabes

1. Jarabe de glucosa

Se obtiene a partir de una suspensión acuosa de celulosa, por hidrólisis con ácido clorhídrico o sulfúrico. El exceso de ácido se elimina con carbonato cálcico, la solución se filtra, se decolora y se concentra hasta que tenga la concentración de glucosa deseada.

El jarabe debe ser transparente, incoloro o ligeramente amarillento y de sabor dulce. Suele contener otros productos que proceden de la fragmentación hidrolítica de la celulosa, como son las dextrinas.

2. Jarabe de sorbitol

El sorbitol es un sustituto de la sacarosa que tiene aplicación en jarabes para diabéticos. Su poder edulcorante es de 0,6 con respecto a la sacarosa. Contiene un 70% de producto seco y miscible con agua, glicerol, poliglicoles y con soluciones alcohólicas inferiores al 40%.

El sorbitol se metaboliza a glucosa, pero no se absorbe en el tracto gastrointestinal tan rápidamente como los azúcares. Por ello no produce hiperglucemia y se considera como jarabe no nutritivo. Ejerce cierto efecto laxante por aumentar el volumen del bolo alimenticio.

Es menos dulce que la sacarosa y su viscosidad se reduce a la mitad. Una mezcla de 70% de jarabe simple y 30% de jarabe de sorbitol retarda la cristalización de la sacarosa que suele producirse durante el almacenamiento.

Su sabor es agradable y disimula el gusto acre de ciertos fármacos, y, añadido a la sacarina sódica, enmascara el sabor metálico de la misma.

No es un buen medio de cultivo para los microorganismos, aunque deben incorporarse conservantes cuando la concentración final de sorbitol es inferior al 60%.

3. Jarabe de azúcar invertido

Es una mezcla equimolecular de glucosa (dextrosa) y levulosa (fructosa) que se prepara hidrolizando una solución saturada de sacarosa (66,7% p/p) con ácido clorhídrico y neutralizando el exceso de ácido con carbonato cálcico o sódico. El pH de la solución obtenida debe estar comprendido entre 5 y 6.

El jarabe de azúcar invertido es un líquido viscoso, más dulce y más fácilmente fermentable que el jarabe de sacarosa, y de densidad 1,34 a 20 °C.

Debe conservarse a temperatura ambiente porque a temperaturas próximas o superiores a 40 °C tiene lugar una caramelización lenta y un oscurecimiento del jarabe.

Se puede emplear mezclado con jarabe de sacarosa para impedir la cristalización de ésta.

G) Clarificación de los jarabes

Los jarabes deben ser transparentes y no presentar partículas en suspensión, a excepción de los denominados “jarabes suspensión”.

Para conseguir estas características se recurre a la filtración simple a través de filtros de papel para jarabes (filtros con poros grandes) o a la filtración por presión con filtros prensa. La filtración es más rápida y efectiva en caliente. Cuando el azúcar es de buena calidad, no suele ser necesario recurrir a otro procedimiento.

Si la filtración no fuera suficiente para conseguir las características ideales de un jarabe, se recurre a interponer en la solución que se va a filtrar agentes adsorbentes, como pasta de papel, albúminas que coagulan con el calor, talco, carbonato magnésico, etc., y a filtrar posteriormente mediante filtro de papel para jarabes. La filtración de jarabes se ha denominado siempre “clarificación” porque, además de emplear un medio filtrante (papel de filtro, algodón, etc.), suele suponer la adición de un agente adsorbente. El más utilizado es la pasta de papel al 0,1%, que se incorpora al jarabe caliente para que la materia en suspensión se fije a ella y después se separa del jarabe por filtración. Las albúminas que coagulan al calor son menos recomendables como agentes adsorbentes porque requieren llevar el jarabe a ebullición, con el consiguiente riesgo de que se produzca el fenómeno de “inversión de la sacarosa”.

H) Alteraciones de los jarabes

Existen algunos factores extrínsecos e intrínsecos que pueden desencadenar alteraciones que afectan al azúcar o a la preparación en general: cristalización del azúcar, inversión de la sacarosa, contaminación, cambios de color, turbidez, etcétera

Cuando se prepara el jarabe en caliente es relativamente fácil llegar a la sobresaturación del azúcar. Al enfriarse, precipita el exceso en forma de cristales de sacarosa. De manera similar, si la temperatura de almacenamiento es inferior a la temperatura ambiente habitual, se rebaja la solubilidad del azúcar y precipitan cristales de sacarosa. La cristalización del azúcar puede evitarse sustituyendo, total o parcialmente, la sacarosa por jarabe de azúcar invertido, jarabe de glucosa o solución de sorbitol.

Si la concentración de azúcar es muy inferior a la de saturación, el jarabe se convierte en un excelente medio de proliferación microbiana y fermenta (fermentación alcohólica, láctica, butírica, acética, etc.). Al destapar el frasco de un jarabe fermentado puede producirse espuma debido a una disminución de la presión, con la consiguiente liberación del gas disuelto procedente de la fermentación.

Si se prepara el jarabe en caliente y se envasa rápidamente, el vapor de agua se condensa en el tapón frío. Este vapor cae sobre la superficie del jarabe y, debido a la elevada viscosidad, no se distribuye homogéneamente, sino que forma una solución diluida en la parte superior que constituye un buen medio de cultivo para los microorganismos.

Los envases deben llenarse completamente para evitar la evaporación parcial, se cierran rápidamente y se agitan después de que se enfríen para evitar la formación de la capa superior diluida.

Un fenómeno parecido ocurre cuando se utilizan recipientes mojados, con restos de agua de lavado, por lo que es aconsejable que los recipientes y los tapones estén secos y estériles.

Deben conservarse en lugares frescos, pero no muy fríos, para que no se produzca la cristalización del azúcar. Hay que evitar el calor, que favorece la inversión de la sacarosa y la fermentación, así como la luz, que no sólo cataliza la inversión sino que compromete la estabilidad de muchos fármacos.

Normalmente, la sacarosa contiene una pequeña cantidad de azúcar invertido, que aumenta en ciertas circunstancias: en caliente, en presencia de iones de hidrógeno, de invertasa (enzima de hongos), de luz, etc.

En la superficie del jarabe y junto a las paredes del frasco se acumulan pequeñas burbujas de CO₂ procedente de la descomposición del azúcar invertido en CO₂ y etanol. Cuando la temperatura es alta, se favorece este proceso y la producción de gas puede ser tanta que salten los tapones.

I) Jarabes especiales

Son aquellos que no responden a la clásica definición de jarabes. Pueden ser de dos tipos: sin azúcar y jarabes suspensión

1. Jarabes sin azúcar

En su composición se sustituye el azúcar por polioles o edulcorantes sintéticos.

Cuando el fármaco es inestable en presencia de sacarosa, como por ejemplo la vitamina B₁₂, se hace necesario eliminar la sacarosa de la fórmula e incorporar en su lugar polioles. Generalmente se utiliza una solución acuosa de sorbitol al 70%. En jarabes polivitamínicos se ha comprobado la excelente estabilidad de las vitaminas en vehículos que contienen sorbitol o mezclas de esta sustancia y propilenglicol.

Otras veces la sustitución del azúcar se debe a que los jarabes van destinados a diabéticos o a personas con dietas hipocalóricas, que no pueden ingerir sustancias glucogénicas (se convierten en glucosa en el organismo).

Estos jarabes se elaboran a partir de una solución acuosa del fármaco o fármacos, sustituyendo total o parcialmente la sacarosa por sustancias no glucogénicas. Se emplean las siguientes:

- Azúcares como la fructosa.
- Polialcoholes como el sorbitol, la glicerina y el propilenglicol.
- Soluciones de edulcorantes de síntesis (sacarina sódica, ciclamato sódico, etc.), viscosizadas con derivados de la celulosa (metilcelulosa, carboximetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, etc.), alginatos, glicerina, etc. El ciclamato es 30 veces más dulce que la sacarosa y 10 menos que la sacarina, pero tiene la ventaja de no dejar un sabor final amargo, como ocurre con la sacarina. Dosis muy elevadas de ciclamatos originan heces blandas debido a hidra-

tación. La sacarina, en soluciones ácidas, se degrada y da lugar a productos amargos.

— Conservantes, colorantes, aromas y otras sustancias auxiliares.

2. Jarabes suspensión

Las suspensiones siruposas o jarabes suspensión no son líquidos límpidos, ya que contienen el fármaco disperso en un vehículo acuoso, viscoso y dulce. Pueden presentarse como “suspensiones listas para su administración” o como “suspensiones de preparación extemporánea”.

Cuando el fármaco presenta sabor desagradable se utiliza un derivado del mismo que sea poco soluble y se formula como jarabe suspensión. El cloranfenicol se suele incorporar en jarabes en forma de ésteres poco solubles (palmitato) que proporcionan un sabor amargo menos intenso que el antibiótico.

Otro de los motivos para preparar jarabes suspensión es minimizar la inestabilidad del fármaco en medio acuoso o azucarado. Se sugiere en estos casos elaborar un polvo o granulado que contenga el fármaco, que debe ser dispersado en un vehículo acuoso de forma extemporánea.

Mediante un adecuado recubrimiento de las partículas sólidas de derivados poco solubles del fármaco, es posible elaborar formas retardadas de administración oral y modificar así la duración de la acción farmacológica.

J) Ensayos de jarabes

Al margen del ensayo general de identificación y valoración del fármaco o fármacos que contienen, se realizan los ensayos de densidad, punto de ebullición, viscosidad, sacarosa y azúcar invertido. Los tres primeros ensayos son una medida indirecta de la concentración de sacarosa. También se realizan pruebas para investigar la presencia de adulterantes.

1. Densidad

La densidad de los jarabes es elevada. Debe ser de 1,32 a 15-20 °C y 1,26 a 105 °C. Estos valores rigurosos para el jarabe simple varían ligeramente en otros jarabes.

En el caso de jarabe simple de sacarosa una concentración entre 61 y 66% da una densidad de 1,30 y 1,33; para 65,01% la densidad debe ser 1,32, y para 63,36%, 1,31. Es decir que a una variación de 0,01 en el valor de densidad, le corresponde una variación de 1,63% en el contenido en sacarosa.

2. Punto de ebullición

Aunque el ascenso ebulloscópico de una solución con respecto al solvente puro está en relación con su concentración, en el caso de los jarabes no se suele recurrir a este método para determinar la concentración de azúcar. El motivo es que el jarabe hierve a 105 °C, de modo que la variación de temperatura resultaría pequeña (5 °C), para una gran variación de concentración de soluto (64%).

3. Viscosidad

Representa una constante fisicoquímica más sensible que la densidad para evaluar la concentración de sacarosa, pero es necesario operar a una temperatura rigurosamente fija. La viscosidad en jarabes es próxima a 190 cP a 20 °C, valor correspondiente al jarabe simple.

4. Sacarosa y azúcar invertido

Se determina primero el porcentaje de azúcar invertido por el método Fehling o sus variantes. Después se hidroliza la sacarosa por calentamiento de otra muestra de jarabe en clorhídrico a baño María durante 1 hora. La diferencia de azúcares reductores de los dos ensayos, expresada en sacarosa, indica la cantidad de sacarosa.

Normalmente, el azúcar contiene una pequeña cantidad de azúcar invertido, pero durante la elaboración del jarabe, aun en frío, puede aumentar. El azúcar invertido existente en un jarabe puede evaluarse por polarimetría a 20 °C, previa dilución 1/10 del jarabe con agua destilada. Una dilución 1/10 del jarabe simple presenta a 20 °C una desviación de la rotación óptica de entre +8,26° y +8,50°. Después de la inversión, la misma solución presenta una desviación comprendida entre -2,26° y -2,34°.

5. Adulterantes

A veces el jarabe puede llevar adulterantes cuya presencia también debe ser investigada.

— *Glucosa comercial.* La glucosa comercial contiene dextrinas e iones de calcio debido a que se prepara por hidrólisis ácida de la celulosa, neutralizando el exceso de ácido con carbonato cálcico. La dextrina se investiga precipitando con alcohol, lavando el precipitado y tratándolo con gotas de agua de yodo. Se produce una coloración roja.

Algunas indicaciones rápidas de que existe glucosa son la disminución de la viscosidad, que es muy notoria, la reacción de Fehling, que debe ser negativa para un jarabe de sacarosa, y un ensayo polarimétrico. Estos dos últimos métodos no son definitivos, porque dan resultado positivo por poco que se haya invertido la sacarosa.

- *Sacarina*. Se determina previo paso a ácido, por lo que se aconseja hacer antes la determinación del ácido para excluir su presencia. Se acidula con ácido fosfórico, se extrae con éter, se evapora a sequedad, y el residuo se disuelve en alcohol y se trata con sosa en exceso. Se forma salicilato sódico, que al acidular libera ácido salicílico que se cuantifica como se indica más abajo.
- *Almidón*. Se suele añadir para incrementar la viscosidad cuando se emplean edulcorantes sintéticos. Se detecta con yodo.
- *Ácido salicílico*. Se incorpora como conservante. Se extrae con éter de petróleo, se añaden unas gotas de solución de cloruro férrico y aparece una coloración violeta.

1.1.3. Elixires

Los elixires son soluciones hidroalcohólicas, límpidas y edulcoradas, que habitualmente contienen colorantes que mejoran su aspecto y aromas que aumentan su palatabilidad.

Se utilizan para la administración de fármacos que son insolubles en agua sola, pero solubles en mezclas de agua y alcohol.

A causa de su carácter hidroalcohólico, son más capaces que los jarabes (disoluciones acuosas) de mantener en disolución sustancias hidrosolubles y alcoholsolubles.

Los elixires aromáticos se utilizan como vehículos, mientras que los medicamentos se emplean por el efecto terapéutico que ejercen los fármacos que contienen.

A) Componentes de los elixires

Los componentes básicos de los elixires son el fármaco, agua, alcohol (generalmente etanol), agentes edulcorantes, agentes aromatizantes y ocasionalmente conservantes.

La característica que diferencia a los elixires de los jarabes es su vehículo hidroalcohólico. La proporción de alcohol varía ampliamente dependiendo de las características de solubilidad y estabilidad del fármaco en agua y en alcohol. Precisamente por su contenido alcohólico no son recomendables en pacientes pediátricos ni en adultos en los que esté contraindicado el alcohol.

Cada elixir necesita una mezcla determinada de agua y alcohol para que todos los componentes se mantengan disueltos. La proporción de alcohol debe ser ligeramente superior a la necesaria para mantener el fármaco disuelto. Así, los elixi-

res que contienen sustancias poco solubles en agua requieren una proporción de alcohol mayor que los que poseen sustancias muy hidrosolubles.

El contenido en alcohol de los elixires generalmente no excede del 20% y, excepcionalmente, puede llegar al 50%. En este último caso suelen diluirse antes de su administración y/o envasarse y dosificarse en forma de gotas orales.

Las formulaciones que contienen en alcohol difícilmente se contaminan, por lo que no necesitan la adición de agentes antimicrobianos para su conservación.

Además de alcohol y agua, los elixires pueden llevar otros disolventes, como el propilenglicol, el polietilenglicol 400, la glicerina y el sorbitol, e incluso tensoactivos, que se incorporan para aumentar la solubilidad de los componentes de la formulación e incrementar su estabilidad. La glicerina tiene propiedades disolventes similares a las del alcohol, pero debido a su viscosidad los sólidos se disuelven lentamente. El propilenglicol es también miscible con agua y alcohol, pero frecuentemente se sustituye por glicerina.

Los elixires son menos dulces y viscosos que los jarabes porque contienen una menor proporción de azúcar y, en consecuencia, son menos efectivos a la hora de enmascarar el sabor desagradable que tienen algunos fármacos.

El agente edulcorante suele ser un azúcar como la sacarosa (en cantidad inferior a la que presenta en jarabes, pero superior al 20%) o la glucosa. También es posible utilizar sorbitol, manitol, glicerina, jarabe simple, jarabes aromáticos o edulcorantes sintéticos (sacarina y aspartame). El aspartame es un edulcorante artificial poco soluble en agua y unas 200 veces más dulce que la sacarosa.

En los elixires de elevado contenido alcohólico es aconsejable utilizar, en lugar de sacarosa, un edulcorante artificial como la sacarina debido a que aquella es poco soluble en alcohol y las cantidades necesarias para edulcorar serían difíciles de solubilizar en un sistema de elevada concentración alcohólica.

Los elixires son buenos correctores del sabor, a excepción, entre otros, del gusto amargo de los bromuros alcalinos. Estos compuestos son insolubles en alcohol y muy solubles en el líquido salival (fundamentalmente agua), por lo que se mantienen el tiempo suficiente sobre las papilas gustativas como para que perdure el sabor amargo de los mismos.

Los agentes aromatizantes más representativos de los elixires son el de sabor frutal (esencia de naranja y limón), el de sabor cálido (canela y clavo) y el de sabor sedante (agua de azahar).

La incorporación de colorantes, acordes con el sabor y la aplicación terapéutica, mejoran el aspecto de la formulación y hacen más agradable la toma de la medicación.

Otras sustancias auxiliares que pueden adicionarse son agentes conservantes antimicrobianos, antioxidantes y otros componentes responsables de la estabilidad y eficacia del elixir.

En el cuadro 1.7 se recoge la fórmula del elixir de fenobarbital que contiene un 0,4% del barbitúrico.

CUADRO 1.7
Elixir de fenobarbital

Fenobarbital	0,4 g
Esencia de naranja	0,025 ml
Propilenglicol	100 ml
Alcohol	20 ml
Solución de sorbitol	60 ml
Agente colorante	c.s.
Agua purificada, c.s.p.	100 ml

El elixir es aromatizado con esencia de naranja, coloreado con un agente colorante y edulcorado con jarabe. El alcohol tiene como objetivo disolver el fenobarbital. Sin embargo, la cantidad utilizada representa la mínima necesaria para mantener disuelto el barbitúrico, por lo que se incorpora propilenglicol para aumentar la solubilidad del fenobarbital y evitar fenómenos de precipitación.

La USP prepara un elixir vehículo o aromático denominado “elixir isoalcohólico” o “isoelixir”. Se obtiene mezclando un elixir de bajo contenido alcohólico (del 8-10% de alcohol) y otro de alto contenido alcohólico (entre 73-78% de alcohol), cuyas composiciones se recogen en los cuadros 1.8 y 1.9.

CUADRO 1.8
Elixir de bajo contenido alcohólico

Espíritu de naranja compuesto	10 ml
Alcohol (95%)	100 ml
Glicerina	200 ml
Sacarosa	320 g
Agua purificada, c.s.p.	1.000 ml

CUADRO 1.9
Elixir de alto contenido alcohólico

Espíritu de naranja compuesto	4 ml
Sacarina	3 g
Glicerina	200 ml
Alcohol (95%), c.s.p.	1.000 ml

Mezclando volúmenes apropiados de los dos elixires (cuadro 1.10) es posible conseguir vehículos de un contenido en alcohol apropiado para disolver fármacos de polaridad variable.

CUADRO 1.10
Porcentaje de alcohol en mezclas del elixir de alto y bajo contenido alcohólico

ELIXIR DE BAJO CONTENIDO ALCOHÓLICO	ELIXIR DE ALTO CONTENIDO ALCOHÓLICO	PORCENTAJE DE ALCOHOL
1	—	0-10
4	1	10-20
3	1	20-30
2	1	30-40
1	1	40-50
1	2	50-60
1	3	60-70
—	1	> 70

B) Preparación de los elixires

Los elixires se preparan por simple disolución de los componentes sólidos y/o mezclando los componentes líquidos. Es necesario decidir la forma del fármaco que se va a utilizar: la sal, más soluble en agua, o el ácido o base libre, más soluble en alcohol. En general se procede a disolver los componentes hidrosolubles en agua purificada, facilitando la disolución con agitación. Después, se incorpora la sacarosa u otro agente edulcorante. Como la sacarosa aumenta la viscosidad y reduce las propiedades solubilizantes del agua, se disuelve después de preparada la disolución de las sustancias hidrosolubles en el agua. Los componentes alcoholsolubles se disuelven en el alcohol y entonces las dos soluciones se mezclan, con agitación, añadiendo la solución acuosa sobre la alcohólica. Conviene realizar la mezcla en este orden, y no en el contrario, para mantener en todo momento el más alto grado alcohólico posible y que no se vea afectada la solubilidad de las sustancias alcoholsolubles.

Si se desea incorporar un extracto o tintura, habrá que utilizar una cantidad de alcohol tal, que el contenido alcohólico del elixir coincida con el que tenía inicialmente el extracto fluido o tintura, para evitar una reducción del contenido alcohólico y que se produzcan precipitaciones.

Si la mezcla final no es clara, se filtra para conseguir la limpidez que se le exige a los elixires y se pasa agua a través del filtro hasta completar el volumen especificado. Si la filtración no fuera suficiente, se somete la mezcla a la acción clarificante del talco purificado (1-3 g de talco por cada 100 mL de líquido) o de una tierra silíceas, filtrando posteriormente.

La presencia de solventes como la glicerina, el sorbitol, el propilenglicol y el polietilenglicol 400, aumenta la solubilidad de los componentes del elixir y su estabilidad, pero también incrementa la viscosidad y condiciona la velocidad de filtración del mismo.

En la elaboración de elixires es preciso considerar que la solubilidad del azúcar en mezclas hidroalcohólicas disminuye a medida que incrementa el contenido alcohólico. Así, en 100 mL de solución hidroalcohólica de concentración 10, 20, 40 y 90% de alcohol, se disuelven unos 85, 80, 63 y 1,4 g de azúcar, respectivamente.

C) Ensayos de elixires

El ensayo específico es la determinación del contenido alcohólico. El grado alcohólico de un elixir es el porcentaje de alcohol en volumen a 20 °C, es decir, el número de mL de etanol absoluto, medido a 20 °C, existente en 100 mL de elixir. Este número da el *título alcohométrico en volumen* expresado en porcentaje (% v/v). Este contenido puede expresarse en gramos de etanol en 100 gramos. El número correspondiente indica el *título alcohométrico en masa* (% p/p). La relación entre la masa volúmica a 20 °C, la densidad relativa restablecida en el vacío y el título alcohométrico de una mezcla de agua y alcohol viene dada por las tablas de la Organización de Metrología Legal.

La realización del ensayo se lleva a cabo por picnometría o por aerometría, tal como se describe en la Farmacopea Europea, previa destilación del alcohol a valorar.

1.2. Formas líquidas orales de aplicación tópica

En este apartado se incluyen las formas líquidas, generalmente soluciones, que no se ingieren sino que están concebidas para ser aplicadas en la cavidad bucal.

1.2.1. Colutorios

Son soluciones acuosas de cierta viscosidad que contienen sustancias destinadas a tratar alguna afección a nivel de la cavidad bucal. Sólo en situaciones excepcionales se formulan como suspensiones o como preparaciones extemporáneas.

Suelen llevar codisolventes como la glicerina, el sorbitol, el alcohol y tensoactivos que facilitan la solubilización de los componentes de la formulación.

La viscosidad se consigue con gelificantes naturales o de síntesis, que hacen que la formulación quede adherida el mayor tiempo posible a la zona de aplicación.

Los edulcorantes deben ser no cariógenos, dada la proximidad de la dentadura, y el pH final ha de estar próximo a la neutralidad debido a que la acidez deteriora el esmalte dental y la alcalinidad daña los tejidos gingivales.

En los cuadros 1.11 y 1.12 se recoge la composición del colutorio de nistatina y de clorhidrato de lidocaína.

CUADRO 1.11
Colutorio de nistatina (preparación extemporánea)

Nistatina	500.000 UI
Propilenglicol, c.s.p.	20 ml

CUADRO 1.12
Colutorio de clorhidrato de lidocaína

Clorhidrato de lidocaína	1 g
Carboximetilcelulosa sódica	2 g
Agua purificada, c.s.p.	100 g

Se envasan en frascos pequeños (10-15 mL) cuyo tapón lleva incorporado un pincel, espátula o paleta flexible que facilita su aplicación en encías, mucosa bucal o garganta, y que debe ser lavado después de su utilización y antes de ser introducido nuevamente en el frasco.

Se utilizan para reducir la concentración bacteriana (antibióticos, antisépticos, quimioterápicos), para aliviar el dolor o la inflamación (anestésicos, analgésicos, antiinflamatorios), etc.

1.2.2. Soluciones para gargarismos

Son soluciones acuosas no viscosas que contienen sustancias destinadas a bañar la cavidad bucal y la zona orofaríngea en el tratamiento de laringitis, faringitis, amigdalitis, etc.

Se aplican, sin diluir o previa dilución, con la cabeza inclinada hacia atrás con objeto de facilitar el contacto con las amígdalas, la región de la epiglotis y la mucosa faríngea, haciendo pasar aire a través de la solución, que se retiene entre la lengua y el paladar.

Se formulan igual que los colutorios, pero sin agente viscosizante. Los vehículos deben ser neutros o alcalinos para no dañar las piezas dentales. Pueden llevar agentes colorantes, aromatizantes y edulcorantes.

El gargarismo de fenol contiene 50 mL de glicerina fenolada (disolver 160 g de fenol en 840 g de glicerina con ayuda de calor suave si es necesario), 10 mL de solución de amaranto (1% p/v en agua cloroformada) y agua en cantidad suficiente para 1 litro. Este gargarismo debe diluirse con un volumen igual de agua tibia antes de usarse.

A veces se formulan como formas sólidas, polvos o comprimidos, que tienen que disolverse en agua antes de su utilización.

1.2.3. Soluciones para enjuagues

Los enjuagues o buches son soluciones acuosas no viscosas que contienen sustancias destinadas a refrescar, desodorizar o realizar la antisepsia de la cavidad bucal. En ocasiones se diluyen los colutorios para utilizarlos como enjuagues. Su elaboración se lleva a cabo de igual modo que los gargarismos.

1.3. Suspensiones orales

Son preparados que contienen partículas de fármaco finamente divididas y distribuidas de manera uniforme en un vehículo en el cual el fármaco es insoluble o presenta un grado de solubilidad mínimo. La mayoría de las suspensiones son preparaciones acuosas con cierta viscosidad y agentes aromatizantes y edulcorantes.

Las suspensiones orales permiten la administración de fármacos que son inestables en disolución pero químicamente estables cuando se formulan en suspensión. También se emplean para fármacos poco solubles en agua que no puedan formularse, por cuestiones de inestabilidad química, en los disolventes habitualmente utilizados en las formas líquidas orales.

El sistema fisicoquímico suspensión es una forma de dosificación palatable. El sabor desagradable de ciertos fármacos es superado o minimizado al formularlos como partículas no disueltas en suspensión.

Algunos fármacos muy amargos (cloranfenicol y eritromicina) se formulan en forma de sales insolubles e insípidas (palmitato de cloranfenicol, estolato de eritromicina, palmitato de eritromicina) en suspensiones que son mejor aceptadas por el paciente que el fármaco en su forma libre.

Otra ventaja es la posibilidad de conseguir, mediante una adecuada selección del derivado del fármaco y de las sustancias auxiliares, una disolución lenta e incluso controlada, que proporcione niveles sanguíneos del fármaco mantenidos en el tiempo.

Los productos sólidos que se encuentran en suspensión deben tener un tamaño de partícula reducido y uniforme con objeto de aumentar la estabilidad de la suspensión y retrasar el proceso de sedimentación. El tamaño de partícula suele oscilar entre 10-15 micras, siendo habitualmente la concentración de sólidos entre 125 y 1.000 mg en 5-10 mL de suspensión.

1.3.1. Componentes de las suspensiones orales

En las suspensiones extemporáneas, el producto sólido suele ser una mezcla del fármaco y sustancias auxiliares que mejoran la estabilidad de los productos sólidos o bien de la suspensión final. Como agentes suspensoros son habituales goma guar, xantan o derivados de celulosa; como estabilizantes, el ácido cítrico y el citrato sódico; como edulcorantes, el azúcar y la sacarina sódica, y como conservantes,

el metilparabén, el propilparabén y el benzoato sódico. En las suspensiones extemporáneas puede prescindirse del agente floculante por no llegar a formarse sedimentos compactos de difícil redispersión. Otras sustancias que pueden incorporarse para mejorar el sabor y el aspecto son los agentes aromatizantes y colorantes habitualmente empleados en las formas orales.

El vehículo suele ser agua purificada, jarabes u otro líquido apropiado.

La reconstitución se realiza mezclando el producto sólido y el vehículo, y agitando hasta conseguir una suspensión homogénea.

Los componentes de las suspensiones orales listas para su administración son el fármaco, el vehículo y las sustancias auxiliares. En estas últimas caben destacar los agentes viscosizantes, los tensoactivos, los coloides hidrófilos, los disolventes, los electrolitos, los agentes floculantes, los conservantes, los aromatizantes y los colorantes.

La elaboración de las suspensiones orales se lleva a cabo como la de las suspensiones en general.

Desde el punto de vista fisicoquímico, las suspensiones son sistemas inestables. Por ello, el principal problema que puede plantear su elaboración es el conseguir estabilidad galénica. Asimismo, es necesario asegurar su estabilidad química, microbiológica y su aceptación por el paciente. Todo ello se consigue mediante la adecuada selección e incorporación de las sustancias auxiliares que ya se han citado.

1.3.2. Presentación de las suspensiones orales

Las suspensiones orales se presentan listas para su uso o para preparar de forma extemporánea en el momento de su administración. La preparación de suspensiones extemporáneas responde a problemas de inestabilidad del fármaco, comodidad de los sobres monodosis para el paciente o a cuestiones de tipo económico en medios hospitalarios.

Los componentes sólidos de la suspensión extemporánea se presentan como un polvo o granulado en un frasco aforado, para añadir agua potable hasta el volumen indicado. En ocasiones se suministra también el líquido donde hay que suspender el polvo o granulado.

1.4. Emulsiones orales

Son sistemas dispersos constituidos por dos líquidos no miscibles, uno de ellos uniformemente disperso (fase interna o discontinua) en el otro (fase externa o continua), gracias a la acción de un agente emulsificante. Son sistemas termodinámicamente inestables cuyas fases tienden a separarse con el tiempo.

Las emulsiones permiten la administración de fármacos líquidos oleosos y de fármacos lipofílicos disueltos en aceites. Las más apropiadas son las de fase exter-

na acuosa, porque enmascaran de forma efectiva el sabor poco agradable de algunos fármacos, como las vitaminas liposolubles, el aceite de hígado de bacalao, etc. Debido a las características de la fase externa (miscible con el agua), presentan mayor palatabilidad y aceptación por parte del paciente.

La suspensión de fármacos insolubles en un vehículo emulsionado permite conseguir formas de acción sostenida (preparados suspensión-emulsión) y programar la liberación y absorción de los mismos.

1.4.1. Componentes

Los componentes básicos de una emulsión son la fase acuosa, la fase oleosa y los emulgentes formadores de la emulsión. La fase acuosa debe ocupar un volumen importante de la preparación total para que la emulsión sea fluida y la viscosidad no interfiera en el vertido del producto. Está constituida por agua purificada, disolventes hidromiscibles y las sustancias auxiliares (viscosizantes, correctores del sabor, conservantes, etc.) que sean hidrosolubles.

Además de la solubilidad en agua de dichas sustancias, hay que considerar su solubilidad en la fase oleosa, porque al formar la emulsión puede producirse el reparto de las mismas entre ambas fases.

La fase acuosa se filtra para incorporarla a la emulsión como solución límpida. La fase oleosa puede contener aceites y grasas comestibles que actúan como vehículos de fármacos liposolubles o fármacos líquidos oleosos que constituyen por sí mismos la fase oleosa. Para que la viscosidad de la preparación no sea demasiado elevada, la fase oleosa no debería sobrepasar el 50% de la emulsión final.

La elección del emulgente se realiza en función de la naturaleza de la fase externa de la emulsión, la naturaleza y cantidad de fase interna, la potencia emulsificante y la compatibilidad del mismo con los componentes de la emulsión.

De entre todos los agentes modificadores de la viscosidad se prefieren los que promueven la formación de fluidos plásticos o pseudoplásticos con tixotropía.

La estabilidad química de las emulsiones se ve comprometida por la oxidación de los componentes de la fase oleosa. Este proceso está favorecido por la gran superficie de la fase interna, por el medio acuoso que rodea a la fase oleosa, por el oxígeno que inevitablemente se incorpora a la emulsión durante el proceso de fabricación, por la presencia de metales pesados, por la luz, el calor, etc.

Los antioxidantes habitualmente utilizados (cuadro 1.13) se refuerzan mediante la incorporación de sustancias que tienen acción acidificante y secuestrante de metales (como el ácido cítrico, el tartárico o el fosfórico).

Los microorganismos tienden a proliferar en la fase acuosa de las emulsiones, especialmente si son aceite/agua. Por ello, los conservadores antimicrobianos hidrosolubles son los más eficaces.

Aunque la fase acuosa es la más susceptible de contaminación, los microorganismos también pueden proliferar en la fase oleosa. De ahí que se recomiende uti-

lizar pares de conservadores que aseguren concentraciones eficaces en ambas fases: ésteres del ácido p-hidroxibenzoico, por su solubilidad en aceite y agua.

CUADRO 1.13

Antioxidantes

Ésteres del ácido gálico
Butilhidroxitolueno
Butilhidroxianisol
Alfatocoferol
Lecitina
Ácido ascórbico, palmitato de ascorbilo
Hidroquinona

1.4.2. Elaboración

La elaboración de emulsiones orales se realiza de igual modo que la de las emulsiones para otras vías de administración. Por ser fluidas, suelen presentar fenómenos de inestabilidad con más frecuencia que las emulsiones más viscosas destinadas a otras vías. Por ello, es necesario asegurar un alto grado de dispersión mediante una agitación intensa, y una homogenización que proporcione un tamaño de gotícula de fase interna uniforme.

1.5. Envasado y conservación

Los líquidos orales se suelen envasar en recipientes multidosis o unidosis, de vidrio o de plástico. Las formas más cómodas para los envases son la cilíndrica y las de sección rectangular.

Los recipientes que contienen soluciones deben llenarse completamente, con objeto de minimizar la cámara de aire y, de este modo, reducir las posibles alteraciones del fármaco.

Las suspensiones y emulsiones son envasadas en recipientes de boca ancha; se deja aproximadamente un 20-30% de espacio vacío para posibilitar la agitación y el vertido.

Los líquidos orales se dosifican en volúmenes como 5 mL o múltiplos de 5 mL, o bien en forma de gotas.

Los recipientes multidosis se presentan acompañados habitualmente de un dispositivo que permite medir el volumen prescrito: cucharillas, vasos graduados, pipetas o jeringuillas dosificadoras, cuentagotas, etc.

Los envases unidosos facilitan la estabilidad y la dosificación y disminuyen la manipulación, pero tienen como inconveniente su mayor coste económico.

Las preparaciones extemporáneas se acondicionan en recipientes multidosis o en sobres unidosos de papel impermeabilizado o de aluminio y frascos de vidrio o de plástico.

Bibliografía

- “Agua purificada”. En *Farmacopea Europea*. 2ª edición, 1991.
- Ansel, H. C.; Popovich, N. G. y Allen, L. V.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1995.
- Aroztegui, M.: “Disolventes de uso farmacéutico”. En Faulí, C.: *Farmacia galénica*. Luzán. Madrid, 1993.
- Billany, M. R.: “Solutions”. En Aulton, M. E.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. ELBS. 1990.
- Boylan, J. C.: “Liquids”. En Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.
- Cerezo Galán, A.; Rodríguez Galán, I. C. y Marín Bosca, M. T.: “Formas orales líquidas”. En Cerezo Galán, A.; García Sánchez, M. J.; Herráez Domínguez, M.; Ibáñez Bermúdez, S. y Vila Jato, J. L.: *Monografías galénicas*. Proyectos farmacéuticos GLAXO. 1993.
- Collet, D. M.: “Solutions”. En Collet, D. M. y Aulton, M. E.: *Pharmaceutical practice*. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1990.
- Farmacopea Europea: Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid, 1992.
- Fauli y Trillo, C.: “Formas farmacéuticas líquidas de administración oral”. En Fauli y Trillo, C.: *Tratado de Farmacia Galénica*. Farmacia 2000. Madrid, 1993.
- Groves, M. C.: “Water”. En *Parenteral Technology Manual*. Interpharm Press. Illinois, USA, 1988.
- Le Hir, A.: “Agua”. En *Farmacia Galénica*. Masson, S.A. Barcelona, 1995.
- Voigt, R.: “Agua”. En *Tratado de Tecnología Farmacéutica*. Acribia. Zaragoza, 1982.

2

Formas sólidas orales

La vía oral es, sin duda, la más utilizada para la administración de medicamentos, debido no solamente a que se trata de la vía más fisiológica, sino a que presenta indudables ventajas por su sencillez, seguridad y comodidad. Las formulaciones sólidas para administración oral más habituales son los comprimidos y las cápsulas. Entre las ventajas que presentan estas formas farmacéuticas pueden destacarse su gran estabilidad física, química y biológica, la exactitud en la dosificación, un sencillo y práctico modo de aplicación, las buenas posibilidades de controlar la liberación del fármaco y el bajo coste. Además, la gran versatilidad en la formulación de las formas sólidas permite formular de un modo óptimo prácticamente cualquier principio activo.

2.1. Cápsulas

Las cápsulas son formas farmacéuticas sólidas destinadas generalmente a la administración oral. Están constituidas por un receptáculo o cubierta de gelatina hidratada de forma y capacidad variables, que contiene en su interior una determinada cantidad de fármaco y excipientes. Las cápsulas pueden ser rígidas o blandas; las primeras constan de dos elementos independientes, habitualmente de forma cilíndrica y, en general, contienen sólidos pulverulentos; si bien, en ocasiones, y cada vez con más frecuencia, pueden incluir *pellets*, granulados, microcápsulas, pequeños comprimidos, pastas semisólidas, etc.

Las cápsulas blandas están formadas por una sola pieza, de forma esférica u ovoide, en cuyo interior se encuentran los principios activos, habitualmente en forma de dispersión líquida de naturaleza oleosa, aunque también pueden contener productos sólidos. Las características elásticas de la cubierta de estas cápsulas se

consiguen mediante la incorporación de glicerina u otros materiales plastificantes a la gelatina. A diferencia de las cápsulas rígidas, la fabricación de la cubierta, el llenado y el cierre se realizan generalmente en una única operación.

2.1.1. Antecedentes históricos

El origen de las cápsulas gelatinosas se sitúa en la primera mitad del siglo XIX, su introducción se atribuye al farmacéutico francés Mothes, quien, en un intento de enmascarar el mal sabor de algunos fármacos utilizados en aquella época, preparó ampollas de gelatina rellenas con el fármaco y selladas con una gota de una solución de gelatina. En el año 1834, Mothes registra en París, junto con el farmacéutico Dublanc, la primera patente de cápsulas, cuyo uso se extiende rápidamente a otros países, como Alemania y Estados Unidos. A partir de entonces, y dado que la patente restringía la producción de cápsulas al propio Mothes, se realizaron numerosos intentos en la búsqueda de materiales y métodos de producción alternativos.

La inclusión de glicerina en la formulación con objeto de mejorar la suavidad y elasticidad de las cápsulas, haciéndolas más fácilmente deglutibles, se debe a otro farmacéutico francés: Taetz (1873). Esta modificación llevó a la producción de cápsulas elásticas, lo que supuso un avance en la administración de algunos fármacos, como las vitaminas liposolubles. Pero no es hasta 1932 cuando Scherer perfeccionó el proceso de fabricación de estas cápsulas, incorporando el primer sistema continuo de encapsulación.

Las cápsulas rígidas, tal como se conocen actualmente, fueron introducidas por el francés Lehuby, quien, en 1846, las patentó como sistemas de recubrir fármacos. Al perfeccionamiento en su elaboración contribuyó el farmacéutico norteamericano Hubel, al introducir el uso de punzones metálicos, muy utilizados en otras áreas industriales. De estos trabajos surgieron dos nuevas formas farmacéuticas, las píldoras cubiertas de gelatina y las cápsulas duras de dos piezas. El primer proceso de fabricación a escala industrial de las cápsulas rígidas data de 1874; desde entonces hasta después de la Segunda Guerra Mundial, este proceso estuvo confinado prácticamente a los Estados Unidos. Las compañías americanas Ely Lilly (Indianapolis) y Parke Davis (Detroit), que comenzaron la fabricación de cápsulas en 1896 y 1901, respectivamente, siguen siendo en la actualidad los principales fabricantes y proveedores de este tipo de presentaciones a nivel mundial. En 1942, la Farmacopea de los Estados Unidos (USP XII) recoge por primera vez las cápsulas como forma farmacéutica.

2.1.2. Ventajas e inconvenientes de las cápsulas

Las cápsulas constituyen, hoy en día, después de los comprimidos, la forma de dosificación sólida más utilizada, lo cual está justificado por las innegables ventajas que presentan. Entre ellas se pueden citar las siguientes:

- Protegen el fármaco de agentes externos, tales como el polvo, el aire, la luz, etc., aunque esta protección no existe con respecto a la humedad. Presentan, además, una elevada resistencia física, que puede incrementarse mediante el envasado en *blister*.
- Enmascaran, de forma eficaz, características organolépticas desagradables, ya que las cubiertas son insípidas e incluso pueden estar aromatizadas.
- Son fácilmente identificables, tanto por parte del fabricante como del paciente, mediante una adecuada selección de colores o serigrafiado. Ello constituye también una propiedad útil en situaciones de intoxicación, al facilitar la identificación del posible agente responsable.
- Las cápsulas rígidas presentan una composición y elaboración sencillas. Contienen un número reducido de excipientes, lo que facilita el control de posibles incompatibilidades, y entre las operaciones que conlleva su elaboración, además de la pulverización y mezclado, propias de los polvos, se incluye únicamente el llenado.
- Con las cápsulas blandas se consigue una gran exactitud en la dosis (se estima que la variabilidad porcentual en la dosificación es aproximadamente del 1%).
- Proporcionan estabilidad al fármaco, debido al bajo número de componentes y a la ausencia del agua en las etapas de su elaboración, permitiendo, además, la incorporación de sustancias incompatibles, previa granulación o microencapsulación.
- Resultan formas muy versátiles, ya que pueden prepararse extemporáneamente, permitiendo al farmacéutico realizar composiciones e individualización de dosis de acuerdo con las necesidades y requerimientos clínicos, razón por la cual, también resulta la forma de elección para la administración de fármacos en la realización de ensayos clínicos previos al registro de una especialidad.
- Permiten, más fácilmente que otras formas, la elaboración de sistemas de liberación controlada, pudiendo conseguirse la cesión del fármaco en un periodo de tiempo predeterminado.
- Presentan buenas características de biodisponibilidad, ya que la cubierta se disuelve o digiere rápidamente en el estómago (10-20 min), liberando el material de relleno, habitualmente constituido por un polvo fino de gran superficie específica o una dispersión líquida, ambas de fácil solubilización. En general, la biodisponibilidad del fármaco a partir de las cápsulas es superior a la de los comprimidos.

No obstante, esta forma farmacéutica, también presenta algunas desventajas o inconvenientes, entre los que se pueden citar los siguientes:

- Un mayor coste de producción a nivel industrial con respecto a otras formas, por ejemplo los comprimidos, como consecuencia de la necesidad de

- recurrir, en el caso de las cápsulas rígidas, a otros fabricantes y de los menores rendimientos que se consiguen en su producción.
- Dificultades a la hora de conseguir una uniformidad de peso en las cápsulas rígidas, especialmente cuando el material de llenado es pulverulento. No obstante, con la actual maquinaria de llenado se ha reducido significativamente este problema, consiguiéndose variaciones de peso inferiores al 2%.
- Necesidad de garantizar unas condiciones determinadas de temperatura y humedad en la conservación de las cápsulas, debido a su sensibilidad a estos factores.
- Limitaciones en sus aplicaciones: no pueden fraccionarse, ni ser utilizadas por determinados pacientes con problemas de deglución (niños, ancianos...). Además, se adhieren con facilidad a las paredes del esófago, lo que puede acarrear lesiones en este órgano en caso de principios activos agresivos.
- Limitaciones en el contenido: los fármacos sólidos, los eflorescentes, los higroscópicos delicuescentes o aquellos que formen eutécticos, así como las sustancias que reaccionen con la gelatina, la disuelvan, la permeabilicen o sean capaces de difundir a través de ella, no son adecuadas para su encapsulación, excepto si son previamente diluidas o microencapsuladas.

2.1.3. Materias primas utilizadas en la elaboración de cápsulas

Los materiales utilizados en la fabricación de cápsulas gelatinosas rígidas y elásticas son similares e incluyen la preparación de una solución de gelatina en agua desmineralizada, a la que se añade glicerol u otro plastificante, si la cápsula es del segundo tipo. Además, pueden añadirse colorantes, conservantes u otros coadyuvantes, dependiendo de la aplicación de la cápsula.

A) Gelatina

La gelatina, producto de origen natural, constituye el componente fundamental de las cápsulas y, hasta el momento, el único con propiedades adecuadas para su obtención, a pesar de los esfuerzos realizados en la búsqueda de otras sustancias de naturaleza sintética que pudieran sustituirla. Así, entre los materiales alternativos a la gelatina que han sido ensayados se pueden citar la metilcelulosa (necesita temperaturas de 65 °C para pasar a gel y plantea problemas de solubilidad *in vivo*), la zeína, el acetato de amilosa, los derivados polivinílicos, etc. No obstante, estos materiales no han conseguido desplazar a la gelatina, cuyo uso sigue estando justificado por algunas de sus propiedades básicas:

- Es una sustancia no tóxica muy utilizada en la industria alimentaria. Su inocuidad hace que su uso esté aceptado en todos los países del mundo.

- Es fácilmente soluble en los fluidos biológicos a la temperatura corporal.
- Constituye un buen material filmógeno, con capacidad para formar películas desde 0,1 mm de espesor.
- Disuelta en agua, o en la mezcla agua-glicerol, experimenta un cambio de fase reversible de sol a gel, a temperaturas ligeramente superiores a la temperatura ambiente, lo que facilita la formación de las películas. Por el contrario, otros agentes filmógenos de uso farmacéutico requieren, para que se efectúe el cambio de estado, la presencia de solventes orgánicos o elevadas temperaturas.

La gelatina no se encuentra como tal en la naturaleza sino que se obtiene por hidrólisis del colágeno, una sustancia albuminoidea que constituye la principal proteína de sostén del tejido conectivo de la piel, los tendones, huesos y cartílagos de los animales. Según que la hidrólisis sea ácida o básica, se obtienen dos tipos de gelatina (Pharmagel® A y B), que se diferencian en sus puntos isoeléctricos. La gelatina utilizada en la elaboración de las cápsulas debe ser de primera calidad y ajustarse a las normativas recogidas en las correspondientes farmacopeas en lo que se refiere al contenido microbiano, poder gelificante o consistencia, viscosidad, pH, cenizas, ausencia de arsénico y contenido en metales pesados (<15 ppm). La viscosidad y la consistencia constituyen dos propiedades esenciales en la elaboración de las cápsulas. La consistencia (*bloom strength*) es una medida de la rigidez de la gelatina y debe ser alta para las cápsulas rígidas, mientras que para las blandas o elásticas interesa que presente valores más bajos. La viscosidad de la solución de gelatina se utiliza para controlar el espesor de las películas de la cubierta.

La gelatina se obtiene fácilmente mediante el hervido en agua de la piel y huesos de los animales. Sin embargo, este procedimiento origina un producto impuro, con deficientes propiedades organolépticas para el fin a que se destina; por ello, y con objeto de conseguir una gelatina de características adecuadas, los fabricantes recurren a procesos de purificación que, en la mayor parte de los casos, constituyen secretos comerciales.

B) Plastificantes

Mientras que las paredes de las cápsulas gelatinosas rígidas son firmes, las de las blandas son más elásticas y flexibles. Ello se debe a que estas últimas contienen una elevada proporción de agente plastificante; de hecho, se definen las cápsulas rígidas como aquellas que contienen menos de un 5% de plastificante, mientras que las blandas contienen proporciones considerablemente superiores (por lo general 20-40%). La proporción de plastificante varía de acuerdo con las diferentes aplicaciones de las mismas. Así, expresando la concentración en fracción de plastificante por unidad de peso de gelatina, ambos en seco, proporciones entre 0,3 y 0,5 se utilizan para rellenos de líquidos oleosos entre 0,4 y 0,6; para rellenos oleosos

adicionados de humectantes, y entre 0,6 y 1,0, para rellenos miscibles en agua y cápsulas masticables. En general, a mayor contenido de plastificante mayor es la flexibilidad de la cubierta.

El glicerol fue el primer plastificante utilizado en la fabricación de cápsulas blandas (Taetz, 1875) y es todavía uno de los más utilizados en la actualidad, aunque también pueden usarse otros plastificantes como los polialcoholes, las gomas naturales y los azúcares (sorbitol, propilenglicol, goma acacia...), pero generalmente se adicionan en combinación con el anterior. Algunas sustancias, como la glicina, el manitol, la acetamida, la formamida y la lactamida, añadidas en proporciones del 2 al 6%, aumentan el efecto del plastificante principal.

C) Colorantes

Con frecuencia, los colorantes se adicionan a la gelatina con objeto no sólo de dotarla de color, sino también, en la mayoría de los casos, para conseguir un efecto opacificante de la cubierta. Pueden utilizarse colorantes solubles o pigmentos insolubles; estos últimos son los más frecuentemente incorporados. Los colorantes solubles suelen ser de origen sintético, ya que los de origen natural tienen escaso poder tintorial, costes elevados y presencia de impurezas; además, la mayoría de ellos son fotosensibles y algunos son inestables en presencia de gelatina. Los más populares son los colorantes azoicos, un ejemplo típico de los cuales es la tartracina; sin embargo, recientemente han sido duramente criticados, en muchos casos sin pruebas científicas que confirmen su potencial toxicidad, lo que ha dado lugar a que se haya restringido el número de países que aceptan su uso. Actualmente, los colorantes solubles más utilizados son la eritrosina, el índigo carmín y el amarillo quinolina. Los problemas planteados por los colorantes solubles han dado lugar a un incremento en el uso de pigmentos insolubles, siendo uno de los más empleados el dióxido de titanio, de color blanco y con capacidad opacificante. Como pigmentos coloreados se usan los óxidos de hierro, que pueden proporcionar color negro, rojo o amarillo. Se añaden en forma de suspensiones acuosas, y el color conseguido depende del método de aplicación. En los últimos años, se ha extendido la tendencia a la aplicación de colorantes solubles sobre estos pigmentos. Para la fabricación de cápsulas blandas bicolor se utilizan lacas de aluminio que evitan la transferencia de color entre las dos capas. Los colorantes usados en productos farmacéuticos tienen que cumplir unos estándares de pureza, con objeto de proteger al consumidor y su uso está regulado por la normativa legal vigente en cada país, que, desafortunadamente, varía de unos a otros, lo que da lugar a que un mismo color se consiga con diferentes tipos de colorantes en los distintos países. En general, los colorantes utilizados en la elaboración de cápsulas son los mismos que están permitidos para fines alimentarios.

D) Conservantes

Los conservantes se añaden a la gelatina, habitualmente durante la solubilización de la misma, como medio de prevenir el crecimiento bacteriano y fúngico durante el proceso de fabricación. Hay que considerar que, para evitar la gelificación durante el procesado, la solución de gelatina se mantiene caliente, constituyendo un medio ideal para el crecimiento bacteriano y éste, además de ser una fuente de contaminación, puede alterar la viscosidad de la gelatina. Si durante la etapa de formación de los involucros el nivel bacteriano se mantiene bajo, se evita el crecimiento de cualquier organismo durante el almacenamiento de las cápsulas, ya que el contenido en humedad de las cápsulas terminadas, tanto duras como blandas, suele ser escaso.

Los conservantes más utilizados son los de acción bacteriostática. Entre ellos destaca el dióxido de azufre, que suele ser añadido en forma de soluciones de sulfito o metabisulfito sódico, en cantidades tales que la concentración en la cápsula final, expresada como dióxido de azufre, sea inferior a 1.000 ppm. Sin embargo, dado que es un potente agente reductor, puede reaccionar con los colorantes azoicos, originando una pérdida de color. Otros conservantes muy utilizados son los ésteres del ácido parahidroxibenzoico (parabenos), empleados en concentraciones superiores al 0,2% en peso de la cápsula terminada; dado que cada éster es efectivo frente a diferentes espectros de microorganismos, es habitual utilizar combinaciones de ellos, siendo la combinación más empleada la formada por metil y propilparabeno en la proporción 4:1.

Numerosos ácidos orgánicos, tales como el benzoico, el propiónico y el sórbico, así como sus sales sódicas, se utilizan, en concentraciones próximas al 1% en peso, por su efectividad frente a hongos y levaduras, los cuales afectan sobre todo a las cápsulas blandas, cuando el envasado de éstas cápsulas blandas no garantiza una total protección durante el almacenamiento. La actividad de estos compuestos es pH-dependiente, el efecto óptimo se obtiene a valores de pH comprendidos entre 4,5 y 5,5.

E) Humectantes

La adición de humectantes a la gelatina tiene dos objetivos fundamentales: favorecer la aplicación de la masa de la cubierta sobre los moldes utilizados para su formación y facilitar la humectación y disgregación de la cápsula una vez administrada en el estómago. El agente tensoactivo más utilizado con este fin es el laurilsulfato sódico, específicamente mencionado en la USP, el cual permite reducir eficazmente la tensión superficial de la solución de gelatina, favoreciendo la humectación de los moldes y, en consecuencia, la uniformidad de la película formada sobre ellos.

F) Materiales gastrorresistentes

Se pueden conferir propiedades de gastrorresistencia a las cápsulas mediante su tratamiento con una solución acuosa de formaldehído, tras cuya aplicación las cápsulas deben ser lavadas con un solvente orgánico y posteriormente secadas, para eliminar posibles restos del disolvente, ya que se ha cuestionado la seguridad de la presencia de trazas de formaldehído en estas cápsulas. Una desventaja de este método es que el proceso de impermeabilización de la cubierta puede continuar durante el almacenamiento, originando una excesiva dureza de la cápsula que plantee problemas de biodisponibilidad. Un medio de minimizar este problema es la adición de siliconas líquidas, como puede ser el dimetilpolisiloxano, que bloquean los grupos funcionales de la molécula de gelatina, disminuyendo las posibilidades de reaccionar del formaldehído durante el almacenamiento.

Posteriormente, se han desarrollado derivados de la celulosa (acetatoftalato de celulosa) y copolímeros acrílicos (metacrilato/ácido acrílico) con propiedades gastrorresistentes, que mezclados con la gelatina permiten obtener una cubierta entérica.

La compañía farmacéutica Lilly patentó, en 1976, una cápsula entérica de dos capas, diseñada para separar la gelatina de los polímeros entéricos. La preparación se lleva a cabo por formación de una cubierta de gelatina, más fina que las habituales, que se sumerge en una solución del polímero entérico en un solvente orgánico, quedando formada la cubierta gastrorresistente tras la evaporación del solvente.

Las cápsulas también se pueden recubrir con materiales entéricos mediante los métodos clásicos de recubrimiento, siendo la técnica más empleada la suspensión en lecho fluido. Los polímeros aplicados mediante esta técnica (acetatoftalato de polivinilo, polímeros del ácido metacrílico, etc.) se disuelven en solventes orgánicos volátiles, normalmente con adición de un plastificante (propilenglicol, dietilftalato, dibutilftalato, etc.) para mejorar la flexibilidad y resistencia del recubrimiento y disminuir la permeabilidad al vapor.

2.1.4. Cápsulas gelatinosas blandas

Las cápsulas de gelatina blandas, también denominadas “elásticas”, están constituidas por una cubierta continua de gelatina que rodea a un material de relleno, generalmente de naturaleza líquida. Este tipo de cápsulas se forman, rellenan y cierran en una única operación y pueden presentar diferentes formas (oblonga, elíptica, esférica, ...) y tamaños (figura 2.1).

Las cápsulas blandas resultan útiles, como forma de dosificación en determinadas situaciones:

- Cuando se desea incorporar fármacos susceptibles de hidrólisis u oxidación en sistemas cerrados, con objeto de proporcionar protección frente al aire u otros agentes externos, durante el periodo de almacenamiento.

- Cuando es necesario formular altas dosis de un fármaco con baja capacidad de compresión, lo que dificulta su incorporación en comprimidos.
- Cuando se presentan problemas de flujo o mezclado del fármaco en estado pulverulento, lo que origina una dosificación inexacta del mismo si se incorpora en forma de polvo a las formulaciones.
- Cuando el fármaco es débilmente soluble en agua o jugo gástrico y, por tanto, en forma sólida presenta una baja biodisponibilidad.

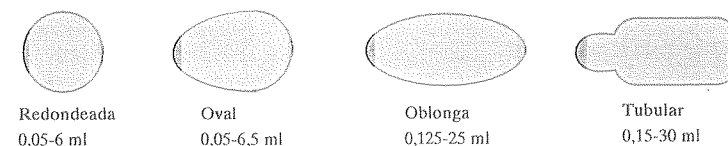


FIGURA 2.1. Formas de presentación de las cápsulas de gelatina elásticas.

Aunque estas dificultades pueden ser resueltas utilizando otras estrategias farmacotécnicas (granulación, preparación en condiciones controladas de humedad y oxígeno, etc.), la incorporación del fármaco a cápsulas blandas soluciona satisfactoriamente todos los problemas mencionados, ya que su elaboración no requiere procesos de compresión, la disolución o dispersión del fármaco en medios oleosos le proporciona una protección efectiva frente a la oxidación o la hidrólisis, se optimiza la uniformidad de contenido al dosificarse el fármaco, en forma líquida, mediante bombas volumétricas y, finalmente, en esta forma se aumenta el área superficial, mejorando la biodisponibilidad.

Sin embargo, no pueden incorporarse a cápsulas blandas sustancias líquidas que puedan migrar a través de la cubierta, tales como agua en una proporción superior al 5%, sustancias hidrosolubles de bajo peso molecular y compuestos orgánicos volátiles.

Por otra parte, a diferencia de las cápsulas duras, su preparación es compleja y sólo puede llevarse a cabo a gran escala y con equipos altamente especializados.

A) Composición y formulación

Para la elaboración de las cápsulas blandas, se procede, en primer lugar, a la obtención de la masa de la cubierta a partir de los materiales previamente comentados. Para ello, la gelatina, en forma de láminas, debe macerarse en agua desmineralizada durante unas 12 horas. A continuación, se sumerge en una disolución

acuosa del agente plastificante, habitualmente glicerol, y se calienta al baño María hasta la total disolución de la gelatina. En este punto, se añaden el resto de coadyuvantes y se concentra la disolución hasta conseguir la viscosidad deseada. Una vez filtrada a través de un tamiz de pequeña abertura de malla, la gelatina queda lista para su utilización o bien puede dejarse enfriar para su uso posterior; en este último caso, se aconseja la adición de conservantes para evitar una posible contaminación.

En cuanto al material de relleno, es posible incorporar a este tipo de cápsulas suspensiones, pastas, soluciones de naturaleza oleosa, aceites autoemulsionables, líquidos hidromiscibles, granulados, *pellets* y polvos secos. No obstante, ya que la mayoría de los fármacos líquidos no acuosos y sólidos pulverulentos pueden ser incorporados en este tipo de cápsulas en forma de solución o suspensión oleosa, la situación más común es rellenarlas con líquidos.

Sin embargo, fármacos o excipientes con elevadas proporciones de agua, u otros solventes de la gelatina, no pueden ser incorporados a esta forma de dosificación. Tampoco es recomendable la incorporación de emulsiones, ni siquiera del tipo W/O, ya que pueden romperse liberando el agua de la fase interna, la cual disolverá la gelatina. Deben evitarse también valores extremos de pH: pH inferiores a 2,5 hidrolizan la gelatina, favoreciendo la ruptura de la cubierta; mientras que pH superiores a 7,5 producen un efecto tanino sobre la gelatina, afectando a la solubilidad de la cubierta. Este mismo efecto puede ser producido por la presencia de aldehídos, por lo cual no es recomendable su incorporación en el material de relleno.

Con respecto a los vehículos líquidos, pueden utilizarse aceites, volátiles o no, y líquidos hidromiscibles. Entre los primeros se incluyen aceites vegetales, hidrocarburos clorados, aromáticos y alifáticos y ésteres y éteres líquidos. Los solventes hidrofílicos que pueden utilizarse son, entre otros, los polietilenglicoles, principalmente los de bajo peso molecular que son líquidos a temperatura ambiente, alcoholes (isopropílico), poliglicérols, ésteres de glicerilo... Asimismo, pueden utilizarse el propilenglicol y la glicerina a concentraciones inferiores a 5-10% para evitar el reblandecimiento de la cubierta.

Los fármacos insolubles pueden ser dispersados, con adición de agentes suspensores y humectantes, en los vehículos anteriormente mencionados o en combinaciones de los mismos. Los agentes suspensores se usan para prevenir la deposición y mantener la homogeneidad de la dispersión, siendo los más empleados las ceras de abeja, la parafina, la etilcelulosa y los aceites vegetales hidrogenados, para solventes oleosos, mientras que cuando se utilizan solventes no oleosos se suele recurrir a los polietilenglicoles sólidos (PEG 4000® y PEG 6000®). Los agentes humectantes, por ejemplo el polisorbato 80 (Tween 80®), se añaden para facilitar la humectación de los componentes.

El tamaño de partícula del fármaco dispersado debe ser inferior a 180 µm para que no se obstruya la salida de las bombas volumétricas utilizadas en la operación de llenado.

B) Procedimientos de obtención

La preparación de las cápsulas de gelatina blanda puede ser llevada a cabo por diferentes procedimientos, entre los que destacan el método de las placas, atribuido a Colton y Upjohn, y el de las matrices giratorias, introducido por Scherer en 1933.

El primero de ellos consiste en la deposición de una lámina caliente del material de la cubierta sobre una placa moldeada a la cual se adapta por presión (método Colton) o por succión mediante vacío aplicado sobre el fondo poroso de los moldes (método Upjohn). Tras la dosificación del material de relleno, por vertido desde una tobera de llenado, se coloca una segunda lámina de gelatina que cubre toda la superficie; el conjunto es sometido a presión, produciéndose el termosellado de las cápsulas (figura 2.2). Las cápsulas, extraídas en caliente, se lavan con un solvente a menor temperatura, adquiriendo su forma definitiva.

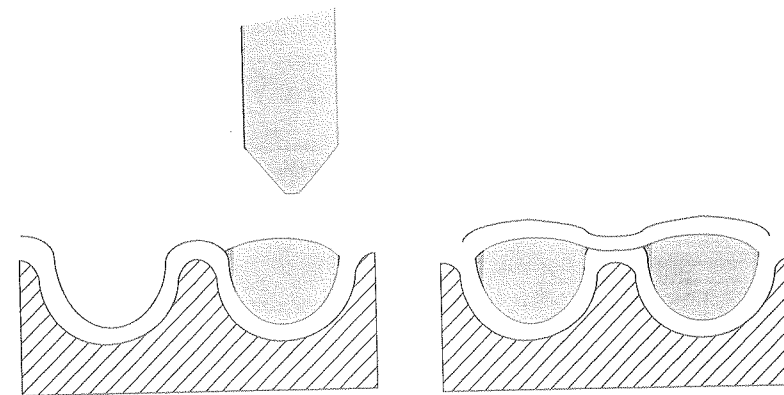


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Upjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

Aunque para la preparación de cápsulas blandas por este método se han desarrollado máquinas altamente automatizadas con las que se consiguen rendimientos de hasta 60.000 cápsulas por hora, probablemente el método industrial más utilizado es el de las matrices rotatorias, conocido como método de Scherer, con el que se consiguen en la actualidad rendimientos de hasta 100.000 cápsulas por hora, con una exactitud de dosificación en torno al 1%.

El procedimiento seguido en este método, un esquema del cual se recoge en la figura 2.3, consiste en hacer fluir la gelatina líquida (60 °C) sobre dos cilindros lubricados con aceites minerales y mantenidos a 16-20 °C, de modo que se formen sobre ellos, por solidificación progresiva, láminas continuas de gelatina. Posteriormente,

las láminas formadas pasan entre unas matrices rotatorias troqueladas, situadas tangencialmente, al tiempo que el material de relleno, a 20 °C, es inyectado a través de bombas volumétricas entre las dos láminas. La fuerza que imprime el líquido inyectado expande la lámina de gelatina, originando pequeñas bolsas cuyo tamaño y forma dependerá de las matrices utilizadas. Los extremos de estas bolsas son sellados y cortados por acción de la presión y el calor al que están sometidas, siendo recogidas en recipientes que contienen solventes refrigerados, para evitar la adhesión de unas cápsulas a otras. Este método, al igual que el anterior, permite la producción de cápsulas bicolors de diferentes tamaños y formas.

Una adaptación moderna de este método, puesta a punto por los Laboratorios Lederle, permite la formulación de polvos secos en estas cápsulas e, incluso, mediante el uso de un adaptador, se pueden incorporar comprimidos en una película de gelatina.

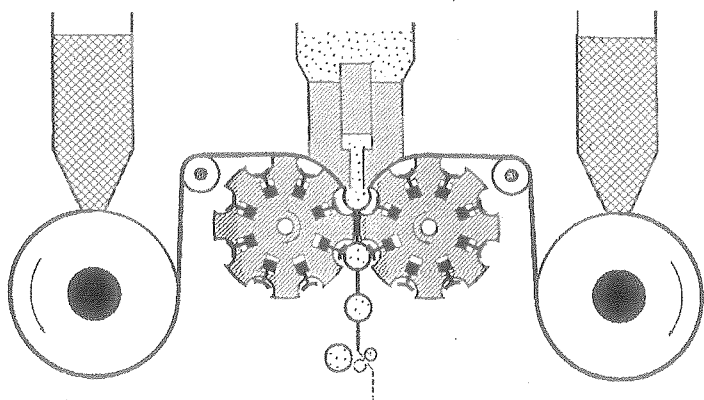


FIGURA 2.3. Esquema del procedimiento de Scherer para la fabricación de cápsulas blandas.

Otro método que puede emplearse en la fabricación de estas cápsulas, aunque mucho menos utilizado, es el método de goteo, que origina cápsulas esféricas, también denominadas "perlas". El método consiste en hacer gotear desde una tobera el material de relleno sobre una solución caliente de gelatina que fluye a través de un tubo que rodea la boca de la tobera (figura 2.4). En la salida de la tobera, por efecto de la tensión superficial, se forma una gota del líquido de relleno rodeada de la gelatina. Las gotas caen en un recipiente que contiene un líquido frío, generalmente parafina líquida a 4 °C, donde solidifican y se redondean. A diferencia de los métodos anteriores, las cápsulas así obtenidas no presentan soldadura y, además, el procedimiento únicamente permite la formación de cápsulas monocolors y esféricas.

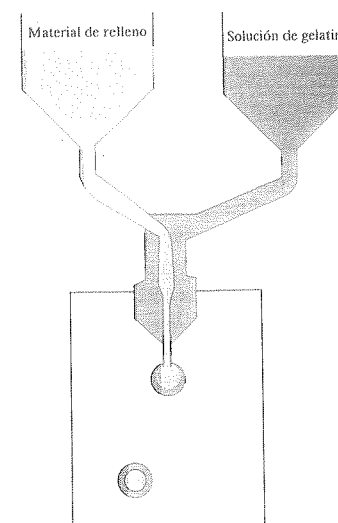


FIGURA 2.4. Esquema del método de goteo para la formación de cápsulas elásticas.

C) Condiciones de almacenamiento

Tradicionalmente, las cápsulas se envasaban en recipientes de vidrio o contenedores de plástico que, en ocasiones, poseen una sustancia desecante para prevenir la adsorción excesiva de humedad. Sin embargo, en la actualidad, las cápsulas suelen envasarse en *blisters* de plástico o aluminio, que aseguran una mayor protección de las formas unitarias. Las cápsulas que contienen aceites como líquido de relleno son bastante estables en climas templados, incluso aunque los envases que las contienen no garantizan la protección frente a la humedad. Si los productos que contienen son líquidos higroscópicos, deben protegerse frente a la humedad, incorporándose en envases tales como frascos de vidrio con tapones de rosca o *blisters* que aseguren una total hermeticidad. Además de la humedad, la temperatura puede desempeñar un papel importante en la estabilidad de las cápsulas blandas, de manera que su almacenamiento en áreas de climas cálidos puede causar la deformación, ruptura o fusión de las mismas, especialmente si la temperatura supera los 40 °C durante largos períodos de tiempo, aun cuando su envasado garantice protección frente a la entrada de humedad.

Además, las cápsulas blandas tienen mayor tendencia que las rígidas a reblandecerse y adherirse unas a otras, por lo que, de forma general, para conseguir una buena estabilidad de estas formas, deben mantenerse en lugares frescos (temperatura inferior a 30 °C) y secos.

2.1.5. Cápsulas gelatinosas rígidas

Las cápsulas gelatinosas rígidas están constituidas por dos secciones cilíndricas redondeadas en un extremo. Una de ellas, de mayor longitud (cuerpo), está destinada a alojar el material de relleno, mientras que la más corta y de mayor diámetro (tapa) actúa como cierre de la cápsula, ajustando sobre el cuerpo para formar una unidad cerrada. En la actualidad, la preparación de los receptáculos está totalmente industrializada; se comercializan en ocho tamaños diferentes, numerados desde 000 (el mayor), a 5 (el más pequeño). Para uso farmacéutico, no son habituales tamaños de cápsulas mayores del 0, debido a la gran dificultad que supone su deglución; asimismo, no es frecuente el uso de cápsulas del número 5, ya que, debido a su pequeño volumen, presentan serias dificultades en los procesos automáticos de llenado. La figura 2.5 recoge los tamaños y volúmenes de llenado correspondientes a los ocho tamaños de cápsulas rígidas comercializadas.









Nº	Tamaño real	Volumen (ml)
5		0,13
4		0,20
3		0,27
2		0,37
1		0,48
0		0,67
00		0,95
000		1,36

FIGURA 2.5. Tamaños y volúmenes de llenado de las cápsulas gelatinosas rígidas que están comercializadas.

A) Fabricación y control de las cubiertas

El proceso de fabricación de estas cápsulas es, esencialmente, el propuesto por Lehuby en su patente original de 1846, aunque ha sido perfeccionado y automatizado progresivamente. Únicamente un pequeño número de compañías especializadas fabrican este tipo de cubiertas de gelatina rígida y las suministran a las diferentes industrias farmacéuticas, que las rellenan con sus propios productos. Como se comentó anteriormente, las principales compañías productoras en el mundo siguen siendo esencialmente Eli Lilly y Parke Davis.

En la actualidad, la fabricación de estas cápsulas se lleva a cabo mediante máquinas de alta velocidad, y el proceso comprende las operaciones siguientes:

- Preparación de la solución concentrada de gelatina (30-40% en peso) en agua desmineralizada (60°-70 °C), en recipientes presurizados de acero inoxidable. Cuando la gelatina se ha disuelto completamente (2-3 h), se somete a vacío con objeto de eliminar el aire atrapado en el seno de la solución; a continuación se añaden los colorantes y el resto de coadyuvantes en forma disuelta o dispersa. La viscosidad se ajusta a un valor predeterminado, puesto que de ella depende el espesor final de las paredes de la cubierta. Esta mezcla se transfiere a recipientes especiales en los que se realiza la formación de la cápsula propiamente dicha.
- Formación de la cápsula por inmersión en la solución de gelatina mantenida a temperatura constante (entre 45 °C y 55 °C), de moldes de acero inoxidable, ligeramente lubricados, en forma de punzones alineados sobre una barra que permita su desplazamiento. Los moldes utilizados para la formación de la tapa y el cuerpo tienen la misma forma; únicamente se diferencian en sus magnitudes (longitud y diámetro). Los punzones tienen una forma ligeramente cónica y se estrechan de forma progresiva hacia los extremos (0,1-0,3 mm/cm de longitud). Este estrechamiento asegura una fácil extracción de los involucros solidificados, evitando la formación del vacío que tendría lugar si los punzones fuesen perfectamente cilíndricos. Los moldes, a temperatura ambiente, son introducidos en la solución de gelatina caliente y se forma en su superficie una película por gelificación; para asegurar la uniformidad de esta película, los moldes se extraen lentamente y rotan durante la transferencia al nivel superior de la máquina. La operación debe llevarse a cabo en ambientes de temperatura y humedad estrechamente controladas.
- Secado de la película en estufas de desecación que lanzan directamente sobre ellos aire a temperatura algo superior a la ambiental (22-28 °C) y humedad controlada. La velocidad de secado debe ser lenta para evitar la formación de grietas en la película de gelatina. El proceso de desecación se considera finalizado cuando el contenido en agua es, aproximadamente, del 15-18%, ligeramente más elevado que el requerido en la cápsula terminada (13-16%), con objeto de facilitar el desmoldeado.
- Extracción y ensamblado de los cuerpos y tapas secas. La longitud de los involucros formados sobre los moldes es mayor de la requerida, por lo que deben ser cortados a la longitud especificada. Los bordes irregulares y de espesor variable se eliminan y los recortes se reciclan, puesto que la gelatina es un material de elevado coste. Las partes de la cápsula se transfieren a un equipo de ensamblamiento, donde se ajustan las dos mitades.

La figura 2.6 muestra una secuencia de los pasos seguidos en la fabricación de las cápsulas gelatinosas rígidas.

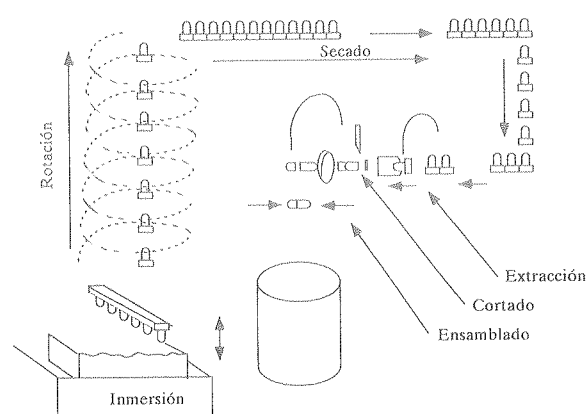


FIGURA 2.6. Secuencia de operaciones seguidas en la fabricación de cápsulas gelatinosas rígidas.

El rendimiento que puede conseguirse en la producción de cápsulas con una máquina industrializada oscila entre 750.000 y un millón de cápsulas diarias, dependiendo del tamaño de las mismas.

Otras operaciones complementarias incluyen la limpieza, abrillantado y, en ocasiones, la impresión de las cápsulas con el nombre del producto, logotipo, nombre de la compañía o cualquier otro símbolo que permita la identificación del contenido de la misma.

Las cápsulas están habitualmente diseñadas de forma que el cerrado se produce por simple ajuste de la tapa sobre el cuerpo, existiendo un cierto riesgo de apertura; por ello, se han ideado algunos sistemas de cierre que aseguren que no haya una pérdida de contenido durante su acondicionamiento y distribución. Algunos de estos sistemas consisten en el sellado, mediante una gota de gelatina, en la zona de contacto entre el cuerpo y la tapa o la colocación de un precinto (*banding*). Estos procedimientos, utilizados por la compañía Parke-Davis, son costosos, difíciles y lentos. Para eliminar estos problemas, se han desarrollado los denominados sistemas de autobloqueo, entre los cuales los más representativos son los sistemas Lok-Cap® y Posilok®, producidos por Eli Lilly, los sistemas Snap-Fit® y Coni-Snap®, de la compañía Parke-Davis®, y los sistemas Star-Lock® y lox-It®, debidos a Scherer. Todos ellos presentan modificaciones en las partes de contacto entre el cuerpo y la tapa, generalmente consistentes en la formación de hendiduras y protuberancias que encajan en las anteriores. La figura 2.7 representa de forma esquemática uno de estos sistemas de cerrado de cápsulas.

Todas las etapas del proceso de elaboración deben ajustarse a las *Prácticas de buena manufactura* (GMP). Se llevan a cabo una serie de controles, realizados mecánicamente o electrónicamente de forma continua, sobre las materias primas, el per-

sonal, los procesos y equipos, así como las cápsulas terminadas para rechazar aquellas que sean defectuosas, y se utilizan criterios estadísticos para establecer los niveles de calidad.

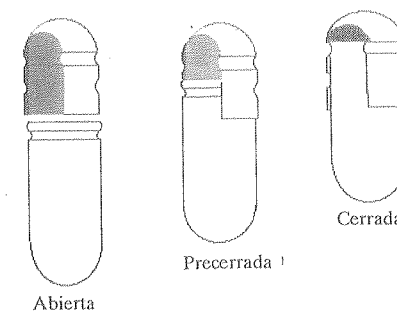


FIGURA 2.7. Esquema del sistema Coni-Snap® de cerrado de cápsulas.

Los ensayos que se realizan sobre las cubiertas de las cápsulas son:

- *Contenido en humedad.* Se determina por desecación a 105 °C y debe estar comprendido entre el 13 y el 16%.
- *Dimensiones.* De acuerdo con su forma y tamaño, las cápsulas deben presentar longitudes y diámetros determinados. Aunque los diferentes fabricantes no producen, necesariamente, cápsulas de idéntica forma y tamaño, éstos están lo suficientemente estandarizados como para ajustarse a cualquier máquina de llenado.
- *Solubilidad.* Generalmente, los ensayos de solubilidad descritos en las farmacopeas están enfocados a las cápsulas llenas. Sin embargo, los ensayos a nivel industrial se refieren específicamente a las paredes de la cápsula. Los estándares americanos requieren que la cápsula se mantenga un mínimo de 15 minutos sin disolverse en agua a 25 °C; sin embargo, deben disolverse en este tiempo cuando se ponen en contacto con una solución de ácido clorhídrico al 0,5% en peso, a 36-38 °C.
- *Resistencia a la fractura.* Se ensaya mediante la aplicación de presión en el centro contra una superficie lisa y dura; en esta situación la cápsula no debe romperse.
- *Olor.* Las cápsulas no deben presentar olor extraño tras su almacenamiento en un frasco cerrado herméticamente durante 24 h a 30-40 °C.
- *Defectos en la cubierta.* Es preciso controlar que, durante la fabricación, no se produzcan cápsulas defectuosas en lo que se refiere a la forma, la superficie, el espesor de la pared, el color, la impresión, etc.

Resulta indispensable un adecuado acondicionamiento de estas cápsulas, que garantice un contenido óptimo de humedad durante los periodos de almacenamiento, ya que en ambientes con baja humedad relativa, se hacen quebradizas, mientras que en ambientes húmedos, se reblandecen. Por ello, las cápsulas se almacenan en envases formados por hojas de aluminio termosoldadas e introducidas en cajas de cartón. Este tipo de embalaje asegura un almacenamiento casi indefinido, ya que las protege de los cambios bruscos de temperatura y humedad que podrían afectar su calidad.

B) Material de relleno

Las cápsulas rígidas se rellenan generalmente con materiales pulverulentos que contienen uno o varios principios activos. Sin embargo, también puede utilizarse como material de relleno otras preparaciones o combinaciones de las mismas, usando para ello dispositivos especiales de llenado. La única exigencia es que el material no sea capaz de reaccionar con la gelatina (por ejemplo aldehídos) o interferir con la integridad de la cubierta. La figura 2.8 recoge los diferentes tipos de material que puede incorporarse en estas cápsulas: granulados, *pellets*, comprimidos, microcápsulas, cápsulas, pastas y sus combinaciones.

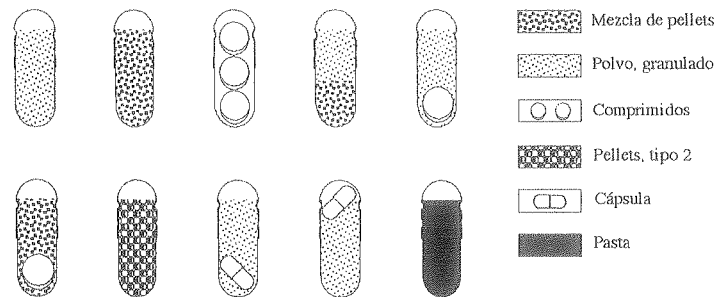


FIGURA 2.8. Tipos de materiales que pueden incorporarse a las cápsulas rígidas.

1. Polvos

Los polvos son el material de relleno más habitual de las cápsulas duras y están constituidos por una mezcla de principios activos y sustancias auxiliares. Aunque la formulación del material de relleno de las cápsulas suele ser muy simple, incorporando casi exclusivamente el o los principios activos, en ocasiones es necesaria la adición de otros excipientes, como diluyentes, deslizantes, lubricantes, adsorbentes y humectantes.

Una propiedad intrínseca de cualquier material pulverulento es su resistencia al movimiento de las partículas cuando están sometidas a fuerzas externas. Los polvos utilizados para el relleno de las cápsulas deben poseer buenas propiedades de flujo que garanticen un llenado uniforme y exacto de la misma. Su capacidad de flujo es el factor que contribuye de forma más importante a un relleno adecuado de la cápsula; dicha capacidad de flujo está condicionada por:

- Las propiedades de la superficie del material, especialmente su capacidad para adsorber humedad.
- La distribución del tamaño de partícula y su forma.
- La presencia o no de cargas electrostáticas.

Si el fármaco se dosifica en bajas cantidades, la adición de un diluyente con buena capacidad de flujo, como el almidón de maíz o la lactosa desecada por atomización, es suficiente para asegurar un flujo adecuado. Por el contrario, si la dosis de fármaco es elevada, y por tanto no precisa diluyentes, el flujo puede mejorarse mediante la adición de pequeñas cantidades de agentes deslizantes (por ejemplo dióxido de silicio coloidal), que reducen la fricción interparticular, y de lubricantes (por ejemplo estearato magnésico), que disminuyen la adherencia del polvo a las partes metálicas de la maquinaria. Además, los estearatos, junto con el talco y el PEG 4000®, constituyen buenos agentes antiestáticos que evitan la aparición de cargas electrostáticas en la superficie de las partículas de polvo, lo que también contribuye al buen deslizamiento de la masa pulverulenta.

Si los fármacos incorporados son de naturaleza higroscópica, se aconseja la utilización de agentes adsorbentes, tales como el óxido de magnesio, el carbonato de magnesio, el silicio coloidal, la bentonita o el caolín.

La naturaleza de los componentes de la formulación, principio activo y excipientes, pueden controlar la velocidad de liberación del producto encapsulado. Para conseguir una rápida disolución del fármaco, el contenido debe humectarse y dispersarse fácilmente en los fluidos biológicos. Así, el tamaño de partícula del principio activo puede desempeñar, en algunos casos, un papel importante en la velocidad de acceso a la circulación sistémica, habiéndose demostrado que tamaños de partícula pequeños proporcionan concentraciones de fármaco más elevadas que cuando se administran partículas más grandes, como consecuencia del incremento en el área superficial. No obstante, este fenómeno no puede generalizarse, ya que, a veces, tamaños pequeños pueden dar lugar a la agregación de las partículas y provocar retrasos en la disolución.

Aunque los excipientes se consideran habitualmente componentes inertes de la formulación, también pueden influir de forma significativa en el proceso de liberación. El principal excipiente es el diluyente, que debe seleccionarse de acuerdo con las propiedades de solubilidad del principio activo. Así, fármacos poco hidrosolubles deben mezclarse con diluyentes hidrosolubles, como, por ejemplo, la lactosa, con objeto de hacer la masa más hidrofílica. Por el contrario, los fármacos so-

lubles deben ser mezclados con excipientes insolubles, como el almidón, para evitar que compitan entre sí por los fluidos biológicos para su disolución.

Los lubricantes como el estearato de magnesio, utilizado para mejorar el comportamiento de flujo, suelen ser de naturaleza hidrofóbica, con lo cual, aun cuando generalmente son añadidos en pequeñas proporciones ($< 1\%$), tienden a retrasar la liberación del principio activo, lo cual puede resolverse incluyendo en la fórmula agentes surfactantes o humectantes como, por ejemplo, el lauril sulfato sódico.

2. Granulados, pellets y microcápsulas

Los granulados, los *pellets* y las microcápsulas son agregados de partículas más pequeñas que tienden a presentar una forma más o menos esférica. Los gránulos se elaboran por técnicas de granulación y su forma tiende a ser más irregular que la que presentan los *pellets* y las microcápsulas, obtenidas estas últimas por técnicas de recubrimiento o microencapsulación. En general, esta agregación no aleatoria de las partículas tiende a mejorar la solubilidad de las partículas finas, estando dicha mejora relacionada con la porosidad de la estructura producida. Suele recurrirse a ellos como materiales de relleno de las cápsulas cuando se desea conseguir perfiles de liberación modificados. Sus buenas cualidades de flujo, la regularidad de tamaño y la distribución homogénea de sus componentes garantizan, en general, un llenado uniforme.

3. Comprimidos

El material de relleno de la cápsula puede estar constituido por pequeños comprimidos, cuyo objeto es, generalmente, conseguir una liberación retardada o separar componentes incompatibles. Para facilitar la operación de llenado los comprimidos deben presentar una superficie lisa, preferentemente con un recubrimiento pelicular, lo cual reduce la cantidad de polvo durante la operación de llenado, y una forma y tamaño tal que permita su ajuste adecuado dentro del cuerpo de la cápsula.

4. Material semisólido

El reciente desarrollo de cápsulas gelatinosas rígidas con material de relleno semisólido surge como consecuencia de la mayor facilidad para dosificar volumétricamente líquidos que sólidos pulverulentos. El problema de la posible apertura de las cápsulas y la consecuente pérdida del contenido se resolvió con el uso de las cápsulas autoselladas y la introducción de algunas técnicas de formulación. Así, las

mezclas de los componentes del relleno sólo precisan estar en estado líquido durante el proceso de llenado y se transforman al estado sólido una vez que están dentro de la cápsula. Esta conversión se consigue recurriendo a mezclas de materiales que presenten propiedades tixotrópicas, bajos puntos de fusión o ambas, de manera que durante el proceso de llenado se mantienen en estado líquido mediante agitación o calor, revirtiendo al estado sólido cuando se retira la agitación y baja la temperatura. Este tipo de relleno puede utilizarse para fármacos tanto líquidos como sólidos, y los excipientes empleados en su formulación son bien conocidos, debido a su utilización en otras formas farmacéuticas, particularmente los supositorios, por lo cual se dispone de suficiente información acerca de sus propiedades y toxicidad, lo cual facilita el registro de estas formulaciones de más reciente introducción en la industria.

Las tolvas de alimentación deben estar termostatzadas e incorporar sistemas de agitación que permitan mantener la mezcla en estado líquido. El contenido se incorpora dentro de las cápsulas a través de una bomba volumétrica (figura 2.9). Estos dispositivos permiten regular la viscosidad dentro de un margen determinado y consiguen variaciones en la uniformidad de contenido inferiores al 1%.

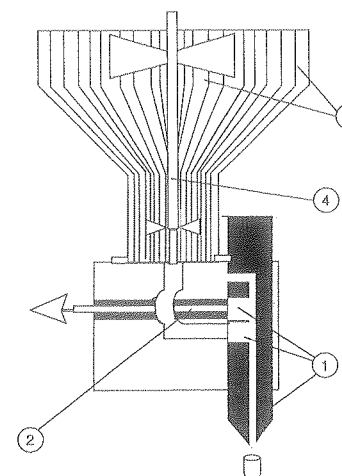


FIGURA 2.9. Sistema de llenado de las cápsulas rígidas con materiales líquidos. 1) Válvula de centrado, válvula de salida y aguja de llenado. 2) Pistón de dosificación. 3) Tolva. 4) Agitador.

Los principios activos pueden ser solubles en la base utilizada para preparar la matriz semisólida, en cuyo caso, obviamente, no se plantean problemas de homogeneidad de distribución. Si el fármaco no es soluble, se recurre a la formación de

una suspensión, y deben tomarse las medidas necesarias (reducción del tamaño de partícula, adición de agentes viscosizantes, etc.) para garantizar una distribución uniforme del fármaco en la mezcla.

El llenado de cápsulas con materiales semisólidos constituye un medio seguro de manejar fármacos muy potentes, lo que reduce significativamente las contaminaciones cruzadas, asociadas al llenado de los polvos, y consigue una uniformidad de peso y contenido superior al conseguido con aquéllos. Estas ventajas son de especial importancia en sustancias tales como hormonas y agentes citotóxicos.

Por otra parte, la utilización de matrices semisólidas reduce el contacto con el oxígeno y la humedad de sustancias fácilmente oxidables o higroscópicas. Un ejemplo de esta situación es el Vancocin Matrigel®, que incorpora el clorhidrato de vancomicina, muy higroscópico y fácilmente hidrolizable, a una matriz semisólida de polietilenglicol 6000, incrementando así, de forma muy significativa, el período de caducidad respecto al que presentaban otras formas comercializadas.

Otra ventaja importante de este tipo de formulaciones la constituye la posibilidad de modificar, con un bajo coste, la velocidad de liberación por control de la difusión utilizando excipientes con diferentes puntos de fusión y valores de HLB, de manera que cuanto más hidrofóbica sea la base, más lenta, será la velocidad de liberación, por serlo la de difusión. Se ha llegado a establecer una relación lineal entre la velocidad de liberación del ácido salicílico y el HLB del vehículo al cual se incorpora, demostrándose que la hidrofilia del contenido de la cápsula constituye un factor importante en la liberación del fármaco. Existe una amplia gama de excipientes con diferentes valores de HLB y puntos de fusión, como por ejemplo los Gelucire®, muy útiles para conseguir modificar los perfiles de liberación.

C) Llenado de las cápsulas rígidas

La elaboración de las cápsulas requiere la separación previa del cuerpo y la tapa, la incorporación de la cantidad adecuada del material y el nuevo ensamblaje de la tapa sobre el cuerpo. Estas operaciones son comunes, independientemente de que el llenado se realice manualmente, para la dispensación extemporánea, o a escala industrial, utilizando máquinas automáticas de alta velocidad. La diferencia fundamental entre los diferentes métodos disponibles para llevar a cabo esta operación es la forma de medir la dosis de material que se introduce en el cuerpo de la cápsula.

1. Selección del tamaño de la cápsula

Para determinar el tamaño de cápsula que se debe utilizar en cada caso, tiene que conocerse el volumen ocupado por la mezcla que se va a encapsular (V_m), su densidad aparente (d_a) y el peso de la misma (p) que se pretende incorporar a la cápsula:

$$V_m = p/d_a \quad [2.1]$$

Puede ocurrir que el volumen ocupado por la cantidad de la mezcla que se va a encapsular no corresponda exactamente con los volúmenes de las cápsulas (V_c) disponibles en el mercado (figura 2.5), aspecto que sólo tiene importancia en el caso de que el llenado de la cápsula se realice volumétricamente por enrasado. En esta situación debe calcularse el volumen remanente de la capsula ($V_r = V_c - V_m$) y completarlo con una determinada cantidad de diluyente (P_d), habitualmente lactosa, la cual se establece a partir de su correspondiente densidad (dd):

$$P_d = dd \cdot V_r \quad [2.2]$$

Basados en estos cálculos, se han propuesto algunos nomogramas que ayudan a la selección del tamaño de la cápsula y, en caso de ser necesario, a la determinación del volumen de excipiente que se precisa para llenar aquélla. La figura 2.10 representa uno de estos nomogramas, utilizado para seleccionar el tamaño de las cápsulas preparadas a pequeña escala, por ejemplo en la oficina de farmacia.

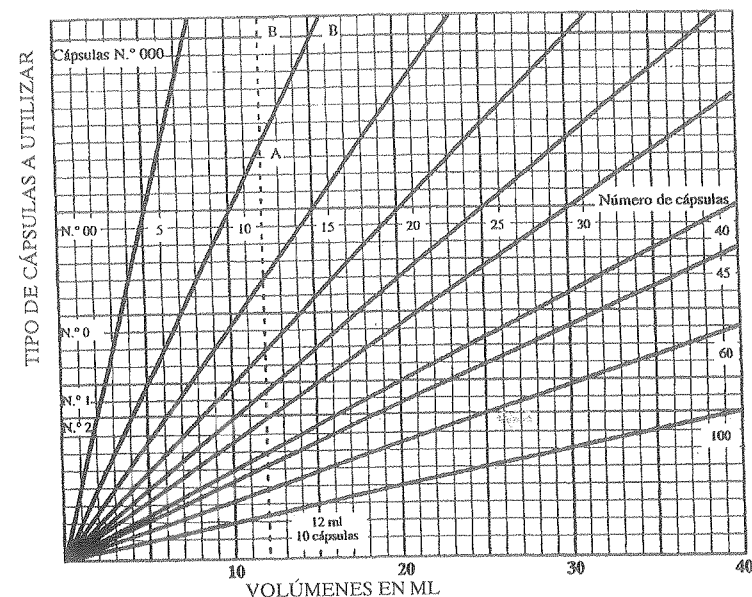


FIGURA 2.10. Nomograma utilizado en la selección del tamaño de cápsula.

2. Llenado de las cápsulas

La simplicidad en la formulación de estas formas farmacéuticas permite su producción a pequeña escala, de tal forma que la operación de llenado puede llevar-

se a cabo de forma manual, restringida a pequeños lotes, o bien de forma automatizada a escala industrial.

- *Llenado manual.* Cuando el llenado de cápsulas se realiza en pequeños lotes, como es habitual en las oficinas de farmacia, en las farmacias de hospital o en la industria para prescripciones especiales o ensayos clínicos, se recurre a métodos manuales utilizando equipos sencillos de los que existen comercializados numerosos modelos. Generalmente, están constituidos por un par de placas de plástico con perforaciones de diferentes diámetros, adecuadas a los tamaños de las cápsulas disponibles y con capacidad para alojar de 30 a 100 unidades (figura 2.11).

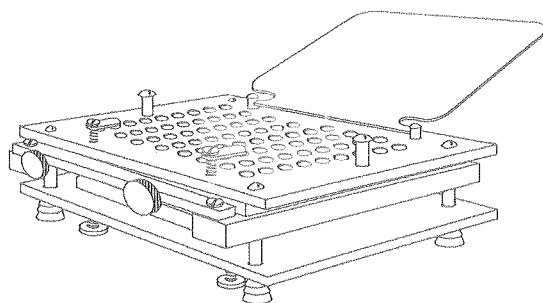


FIGURA 2.11. Esquema de una encapsuladora manual.

Las cápsulas vacías se introducen en los orificios de forma manual o con ayuda de un dispositivo de carga sencillo. Para proceder a la separación de la tapa y el cuerpo, este último es fijado mediante un sistema de tornillos que facilita la eliminación de la tapa mediante retirada de la placa superior. A continuación, se sitúan los bordes del cuerpo al nivel de la superficie de la placa inferior y se procede al llenado, para lo cual se vierte sobre ésta el polvo y se extiende, habitualmente, con ayuda de una espátula y de punzones metálicos que permiten compactar el polvo dentro de los cuerpos. Finalmente, se sitúa la placa que contiene las tapas sobre la placa donde se encuentran los cuerpos llenos y se procede al ensamblaje de las cápsulas mediante presión manual. La secuencia de pasos seguidos en el llenado manual de estas cápsulas se recoge en la figura 2.12.

La uniformidad del llenado, en estos equipos, depende fundamentalmente de las propiedades de flujo del material de relleno, siendo, en general, difícil conseguir la incorporación de elevadas cantidades del mismo. Existen dispositivos más sofisticados que aumentan el poder de empacamiento dentro del cuerpo, usando agitación mecánica o vibración.

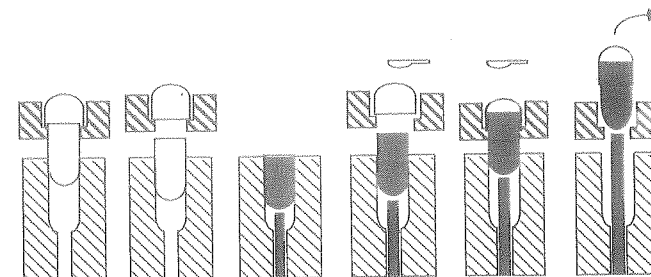


FIGURA 2.12. Pasos seguidos en el llenado manual de cápsulas rígidas.

- *Llenado a escala industrial.* Existe una gran variedad de equipos, parcial o totalmente automatizados, que permiten el llenado a gran escala de cápsulas de gelatina rígida, con rendimientos que oscilan entre las 5.000 y 150.000 cápsulas por hora. La diferencia fundamental entre ellos radica en los sistemas de dosificación del material, habitualmente polvo, que emplean.

El proceso de llenado conlleva la realización de cuatro operaciones: alimentación y rectificación de las cápsulas en el equipo, separación del cuerpo y la tapa, llenado y ensamblaje de las dos partes. La figura 2.13 recoge un esquema de la secuencia de operaciones seguidas en el proceso de llenado de las cápsulas.

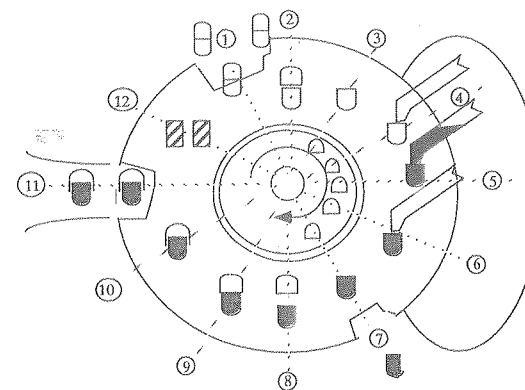


FIGURA 2.13. Llenado de las cápsulas a escala industrial: 1) alimentación y rectificación; 2) apertura de la cápsula; 3) colocación del cuerpo; 4-6) llenado del cuerpo de la cápsula; 7) rechazo de los cuerpos defectuosos; 8-10) ensamblado y cierre de la cápsula; 11) eyección de la cápsula llena y cerrada; 12) limpieza, mediante vacío, de la matriz donde se aloja la cápsula.

Los métodos de llenado de las cápsulas a escala industrial varían significativamente de unos equipos a otros. A continuación se describen los sistemas de llenado más habituales.

- *Sistema de disco.* Es el sistema tradicional de llenado de cápsulas duras. Éstas son colocadas en un disco perforado que gira bajo una tolva cargada con el material de relleno, el cual cae por efecto de la gravedad, que produce un llenado volumétrico hasta el borde del cuerpo de la cápsula (figura 2.14). Es esencial, cuando se recurre a este sistema de llenado que el flujo y la densidad de la formulación sean los adecuados para garantizar el llenado uniforme.

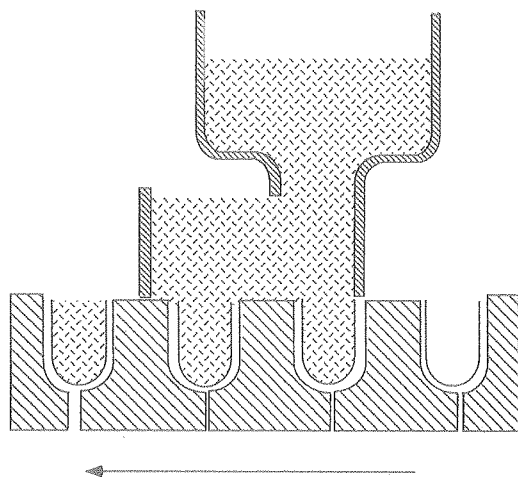


FIGURA 2.14. Esquema del sistema de disco.

- *Sistema de tornillo.* Los cuerpos de las cápsulas, colocados en una placa giratoria perforada, pasan bajo una tolva fija que contiene el material de relleno, y que está provista de un agitador y un tornillo calibrado que al girar transfiere un volumen predeterminado de material al interior del cuerpo (figura 2.15). La cantidad de material transferida al cuerpo depende de la velocidad de giro y diseño del tornillo y del tiempo durante el cual se mantiene el cuerpo bajo la tolva. Se obtiene la mayor uniformidad de contenido cuando el cuerpo se llena lo máximo posible.

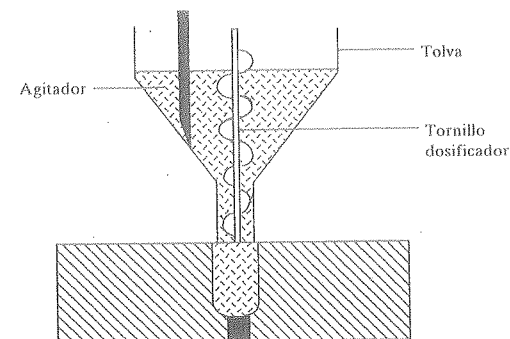


FIGURA 2.15. Esquema del sistema de tornillo.

Este sistema se utiliza fundamentalmente en equipos semiautomáticos y consigue rendimientos que oscilan entre las 15.000 y las 25.000 cápsulas por hora.

- *Sistema alimentador compresor.* Con este método, utilizado en equipos totalmente automatizados, se consiguen rendimientos de hasta 150.000 cápsulas por hora. Consiste en un tubo dosificador, provisto de un muelle y un pistón (figura 2.16). El tubo se introduce por su extremo abierto en el lecho de material y forma un tapón de polvo comprimido o compactado por acción del pistón. Posteriormente, el tapón es transferido al interior del cuerpo de la cápsula.

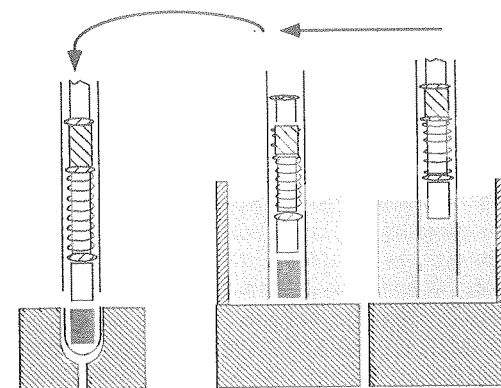


FIGURA 2.16. Esquema de un sistema alimentador compresor.

- *Sistema de pistones.* También utilizado en equipos automatizados, consigue elevados rendimientos que oscilan entre 6.000 y 180.000 cápsulas por hora. En este sistema, los cuerpos colocados en un disco giratorio pasan bajo una tolva y son llenados por flujo libre del material. A continuación, el polvo se empuja reiteradamente en el interior del cuerpo de la cápsula por la acción de pequeños pistones metálicos que lo compactan (figura 2.17). El cuerpo pasa repetidamente bajo la tolva y los pistones hasta conseguir un llenado total de la cápsula.

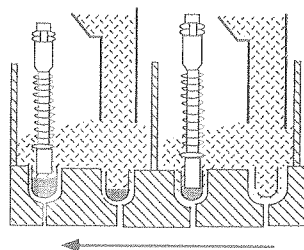


FIGURA 2.17. Esquema del sistema de llenado por pistones.

- *Otros sistemas.* Otros sistemas de llenado de cápsulas menos habituales que los anteriores son los que emplean vacío para la succión del polvo dosificado y aquellos que recurren a la formación de una precámara que es llenada volumétricamente por gravedad y que permite un llenado parcial del cuerpo (figura 2.18). Estos sistemas son especialmente útiles cuando interesa llenar las cápsulas con diferentes tipos de materiales, habitualmente microcápsulas o granulados o *pellets*.

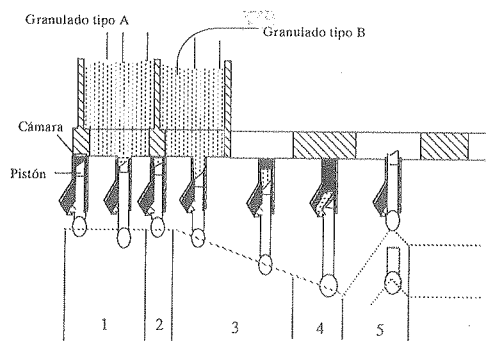


FIGURA 2.18. Esquema de un sistema de llenado por formación de una precámara. 1) Fase de carga de granulado A. 2) Separación. 3) Fase de carga de granulado B. 4) Descarga. 5) Cámara de limpieza.

Asimismo, existen sistemas que permiten el llenado de las cápsulas con comprimidos de igual o distinta composición (figura 2.19) que, una vez elaborados, se incorporan en el cuerpo de la cápsula.

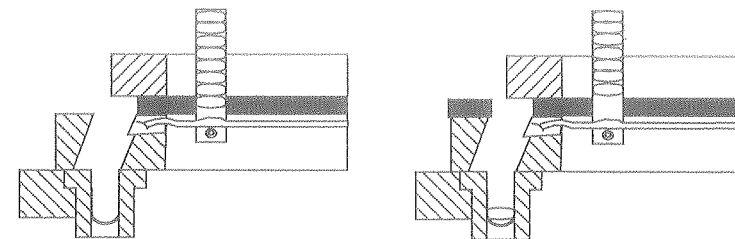


FIGURA 2.19. Esquema de llenado de cápsulas con comprimidos.

D) Operaciones complementarias

Una vez finalizada la operación de llenado, las cápsulas son sometidas a otras operaciones complementarias, necesarias u optativas, que incluyen el sellado, la limpieza y pulido y el acondicionamiento y envasado.

Para evitar que las cápsulas llenas se abran pueden utilizarse los sistemas especiales de cierre ya comentados o el sellado mediante soldadura térmica en un punto o en todo el perímetro de contacto entre la tapa y el cuerpo. Debido al riesgo de perforación de la cubierta cuando se emplea esta técnica, se recurre preferentemente al sellado por precintado o *banding*: se coloca una cinta de gelatina en torno al lugar de unión de las dos partes de la cápsula.

Las cápsulas, preparadas a pequeña o gran escala, pueden tener pequeñas cantidades de polvo adherido en su superficie, que puede tener un sabor desagradable y dar una apariencia inadecuada a la cápsula. Para evitar ambos problemas se recurre a la limpieza y abrillantado de las cápsulas antes de su envasado. Algunos equipos de llenado están provistos de sistemas de succión en la zona de salida que aspiran el polvo adherido. En otros casos, se utilizan pailas lustradoras o rodillos forrados de lana o fieltro, y a veces se añaden pequeñas cantidades de aceite de silicona o ceras que contribuyen a proporcionar un brillo adicional a la superficie de la cápsula.

Las cápsulas pueden envasarse en frascos de vidrio o plástico, preferentemente estos últimos, ya que no plantean problemas de rotura, y es habitual la incorporación de un desecante que evite los problemas derivados de la absorción excesiva de humedad por parte de las cápsulas. En la actualidad, se prefiere la utilización de envases tipo *blister* constituidos por dos láminas de naturaleza plástica y metálica, termosoldadas, entre las cuales se sitúa la cápsula, que puede ser fácilmente extraída por presión sobre la lámina plástica, lo que hace que ceda a la lámina metá-

lica no extensible. Este sistema presenta la ventaja de proporcionar un envasado unitario que facilita el manejo e identificación del producto.

2.1.6. Controles

Las cápsulas gelatinosas deben cumplir con los requerimientos exigidos por las farmacopeas, las cuales incluyen monografías para los productos formulados en cápsulas que establecen límites mínimos de aceptabilidad en los ensayos que hay que realizar para garantizar la calidad de las mismas. Las cápsulas deben contener una cantidad determinada y uniforme de principios activos, estables y biodisponibles en esta forma. Entre los ensayos a que deben someterse las cápsulas llenas se comentan, por su importancia y por el hecho de ser comunes a todos los tipos de cápsulas, los de uniformidad de peso y contenido, disgregación y disolución.

A) Ensayo de uniformidad de peso

Este ensayo constituye una forma simple de estimar el contenido de principio activo en la cápsula, para lo cual debe asumirse que el fármaco se encuentra homogéneamente dispersado en el material empleado para el llenado de la misma. El ensayo consiste en la pesada individual de un determinado número de cápsulas llenas y vacías que, por diferencia, permite calcular el peso del material de relleno. Sobre los resultados obtenidos se aplican criterios que establecen límites, únicos o dobles, que no pueden ser sobrepasados por los pesos individuales de las cápsulas para que éstas sean consideradas aceptables. En el primer caso, el peso de todas las cápsulas sometidas a ensayo debe estar dentro de un margen establecido, y en el segundo caso, una cierta proporción de pesos puede estar fuera de un primer margen interno, pero en conjunto tienen que hallarse dentro de un segundo límite más amplio. Estos límites varían en función del peso contenido en la cápsula. Así, por ejemplo, el ensayo sobre uniformidad de peso que presenta la Farmacopea Europea utiliza 20 cápsulas; para productos que tienen un peso inferior a 300 mg, por lo menos 18 de los pesos individuales deben estar dentro del $\pm 10\%$ del peso teórico y los restantes deben incluirse en el $\pm 20\%$. Si el producto tiene un peso igual o superior a 300 mg, los límites anteriores se fijan en $\pm 7,5\%$ y $\pm 15\%$, respectivamente.

La determinación de peso del contenido interior de la cápsula, previa apertura, no suele plantear problemas cuando las cápsulas son rígidas y el material de relleno está en forma de polvo, gránulos o microcápsulas; sin embargo, debe prestarse especial cuidado cuando se trata de materiales líquidos o semisólidos, en cuyo caso, las farmacopeas recomiendan el lavado de las cubiertas con un solvente capaz de eliminar hasta las últimas trazas del producto. Además, para abrir las cápsulas blandas y extraer su contenido deben cortarse y hay que poner especial atención en mantener todas las partes de la cubierta vacía para su nueva pesada.

B) Ensayo de uniformidad de contenido

Es un requerimiento de la farmacopea que el contenido en principio activo en cada unidad posológica coincida con el especificado. La mayoría de las farmacopeas no establecen límites diferentes a los del peso, aunque los incluyen de forma separada a éstos, tanto en los ensayos generales de las cápsulas como en las monografías individuales de los principios activos, expresándolos habitualmente en la forma “90% a 110% de la cantidad prescrita o establecida”. Sin embargo, la USP XXI introdujo un nuevo tipo de ensayo (*Uniformity of dosage units*) que combina la uniformidad de peso y contenido, incluyendo el uso de criterios estadísticos de uniformidad con objeto de establecer un mejor índice de la calidad de un lote en relación con el estándar. Este ensayo es aplicable tanto a cápsulas duras como blandas.

C) Ensayo de disgregación

Aplicable sólo a cápsulas orales, el ensayo de disgregación tiene como objetivo dar una orientación sobre el tiempo que necesita la cubierta gelatinosa para liberar su contenido dentro del estómago. Las condiciones que se utilizan en el ensayo intentan simular las que se dan *in vivo*. Habitualmente, se refieren a cápsulas llenas, aunque algunas farmacopeas también incluyen ensayos de disgregación para cápsulas vacías, previamente descritos en el apartado de fabricación de las cubiertas.

El ensayo se lleva a cabo en un medio líquido, habitualmente agua a 37 °C, en el que se incorpora un tubo, que contiene la muestra, y que se mueve simulando los movimientos del estómago. La mayoría de las farmacopeas utilizan, para realizar el ensayo, un dispositivo de tubos situados verticalmente. Éstos están hechos de vidrio y su base esta constituida por un tamiz de una abertura de malla determinada. El movimiento ascendente-descendente de los tubos tiene una frecuencia aproximada de 30 ciclos por minuto a través de una distancia especificada. El volumen de la disolución no está siempre establecido. La Farmacopea Europea requiere una profundidad tal que la malla esté al menos 25 mm por debajo de la superficie del líquido en su punto más alto y 25 mm sobre el fondo del recipiente en su punto más bajo. Se considera alcanzado el punto final del ensayo cuando todo el contenido ha pasado a través de la malla.

Este ensayo, diseñado originalmente para comprimidos, plantea algunos inconvenientes en su aplicación a las cápsulas, debido a la diferente naturaleza de éstas. Así, cuando la cápsula se disgrega, inicialmente se rompe, se vacía de contenido y origina habitualmente una masa gelatinosa que se adhiere a la malla del fondo del tubo y dificulta la determinación del punto final del ensayo. Por este motivo, debe ponerse especial atención en evitar cambios de temperatura durante el ensayo, que si bien no afectan prácticamente nada a los comprimidos, sí pueden hacerlo a las

cápsulas, ya que la gelatina no es soluble en agua a temperaturas inferiores a 30 °C, con lo cual si ésta cae por debajo de este valor su solubilidad disminuye significativamente. No obstante, esta situación es reconocida por las farmacopeas, de forma que la europea, por ejemplo, establece el punto final cuando “no permanece ningún residuo sobre la malla o si hay algún residuo está formado por fragmentos de la cubierta o es una masa blanda sin un núcleo palpable”.

El cuadro 2.1 recoge las características de los ensayos de disgregación para cápsulas llenas propuestos por algunas farmacopeas.

Algunas farmacopeas incluyen ensayos de disgregación para cápsulas entéricas, a pesar de que son pocas las cápsulas de este tipo disponibles en el mercado. Los ensayos oficiales tratan de imitar las condiciones *in vivo* del paso a través del estómago antes de ser disgregadas en el intestino. Así, la Farmacopea Europea establece que las cápsulas entéricas deben mantenerse íntegras durante dos horas en una solución de HCl 0,1 M, pero han de disgregarse en un período de una hora en una solución de tampón fosfato a pH 6,8; estos medios tratan de simular las condiciones de acidez del estómago y el duodeno, respectivamente.

CUADRO 2.1
Ensayos de disgregación de cápsulas que utilizan el método del tubo oscilante propuestos por algunas farmacopeas

FARMACOPEA	TAMAÑO DE MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	SOLUCIÓN EMPLEADA	LÍMITE DE TIEMPO (min) PARA EL PUNTO FINAL
Europea	6 × 1	36 a 38	Agua	30
Internacional	5	35 a 39	Agua	15
Japonesa	6 × 1	35 a 39	Solución ácida (ClNa)	20
Polaca	5	35 a 39	Pepsina	15
Rusa	3 × 1	35 a 39	Agua	15
USP	6 × 1	35 a 39	Agua	*

* Especificado en las monografías individuales.

D) Ensayo de disolución

El ensayo de disgregación constituyó el primer intento de hacer una predicción *in vitro* de la biodisponibilidad de los principios activos incorporados en las cápsulas y, en la actualidad, se acompaña del ensayo de disolución, que establece la velocidad a la cual se disuelve el principio activo. La primera farmacopea que introdujo este ensayo fue la USP, la cual en su XXI edición presenta dos métodos, el del cestillo rotatorio y el de las paletas, introducidos en su origen para realizar

los ensayos de disolución de comprimidos, y que se describen detalladamente en la parte del capítulo correspondiente a esta forma de dosificación. Igual que ocurre con los ensayos de disgregación, el empleo de dispositivos diseñados para comprimidos plantea algunos problemas. Así, en el método del cesto rotatorio, la gelatina puede adherirse al tamiz del fondo del tubo y ocluir algunos de sus orificios; en el método de las paletas, las cápsulas tienden a flotar en la superficie del medio de disolución, haciéndose necesaria su incorporación en un cestillo de malla metálica cerrado que le confiera peso suficiente para mantenerse en el fondo. Habitualmente, se extrae una muestra del medio de disolución al final del tiempo especificado por la farmacopea y se analiza el contenido de fármaco. La cantidad de principio activo cedido a partir de la cápsula no debe ser inferior a la proporción especificada.

En el caso de las cápsulas blandas, cuyo material de relleno es de naturaleza oleosa, ninguno de estos dos dispositivos es adecuado, ya que el aceite flota sobre la superficie del medio y los perfiles de disolución obtenidos no son representativos de la situación real. Para superar este inconveniente algunas farmacopeas incluyen también dispositivos de flujo continuo para llevar a cabo este tipo de ensayo (7ª Ed. PhFX).

Algunas farmacopeas, como la europea y la USP, incluyen ensayos de disolución de cápsulas de “liberación modificada”, en los cuales el tiempo de disolución debe adaptarse a las características de la formulación ensayada. Así, por ejemplo la USP XXI presenta dos tipos de cápsulas de fenitoína sódica, una de “rápida” liberación y otra de liberación “prolongada”, las cuales pueden diferenciarse por el ensayo de disolución. Así, las primeras deben haber liberado el 85% del principio activo en 30 minutos, mientras que las de liberación prolongada no han de haber cedido más del 40 % a los 30 minutos y tienen que mantenerse liberando el fármaco a los 60 y 120 minutos.

2.2. Comprimidos

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria obtenidas por compresión mecánica de granulados o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos con adición, en la mayoría de las ocasiones, de diversos excipientes. Los comprimidos constituyen actualmente la forma farmacéutica más utilizada (se calcula que representan entre el 40% y el 70% de todas las formas de dosificación). La mayoría de los comprimidos están destinados a la administración de fármacos por vía oral, aunque también pueden ser administrados por otras vías alternativas como la vaginal o la subcutánea. Asimismo, pueden emplearse para la preparación extemporánea de soluciones. Los comprimidos orales suelen ser deglutidos con el fin de ejercer, previa absorción en el tracto gastrointestinal, efectos sistémicos. No obstante, algunos deben disolverse previamente en agua (por ejemplo, los comprimidos efervescentes) o permanecer en la cavidad bucal para ejercer

una acción local, como es el caso de ciertos antisépticos, antifúngicos, corticoides, etc., o permitir la absorción del fármaco en la misma (como es el caso de los comprimidos sublinguales).

Los comprimidos pueden variar en lo relativo a su forma, tamaño y peso. A las formas cilíndricas tradicionales se han incorporado comprimidos con sección cuadrada, ovoide, rómbica, etc. El tamaño suele oscilar entre 5 y 17 mm y el peso entre 0,1 y 1,0 g, dependiendo de la dosis de principio activo, de sus características y del uso a que esté destinado el comprimido. Los comprimidos pueden llevar grabados en su superficie su designación, la dosis, una marca apropiada para su identificación y un surco o cruz para que puedan dividirse fácilmente. La figura 2.20 recoge las formas más habituales de presentación de esta forma farmacéutica.

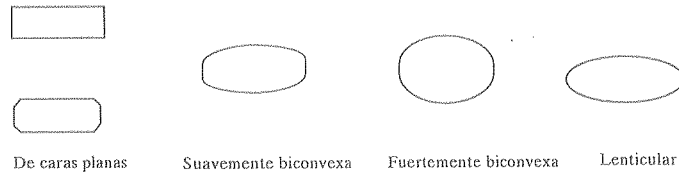


FIGURA 2.20. Formas más habituales de presentación de comprimidos.

2.2.1. Evolución histórica

Se atribuye al químico inglés Willian Brockedon la preparación, en 1843, de los primeros comprimidos de bicarbonato potásico como consecuencia del impulso que experimentó la mecánica de la compresión con la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices. El procedimiento de compresión de polvos en la tecnología farmacéutica fue introducido, el mismo año, como patente de Brockedon para la producción de “píldoras, pastillas y minas de lápices por presión en matrices”. Las primeras patentes para máquinas de comprimir datan de los años 1874-1876 y fueron introducidas por los técnicos norteamericanos McFerran, Remington y Dunron. El término “comprimido” (*compressed tablet*) se debe a los hermanos Wyeth, quienes lo registraron en 1877 para proteger y restringir su uso. Las farmacopeas no incluyen esta forma farmacéutica hasta 1916, cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido. Desde entonces diferentes farmacopeas comienzan a introducir progresivamente diversas monografías sobre comprimidos, lo que pone de manifiesto el interés creciente de esta forma de dosificación. Así, la Farmacopea Británica incluye, en su edición de 1932, una única monografía de comprimidos (trinitrato de glicerilo), mientras que en la edición de 1988 figuran 276 monografías de esta forma farmacéutica. En 1930, la VIII edición de la Farmacopea Española incluye por primera vez un capítulo monográfico sobre

comprimidos, presentando un lista de diez principios activos incorporados a esta forma de dosificación.

2.2.2. Tipos de comprimidos y aplicaciones

Los comprimidos pueden clasificarse en función de su presentación y de la forma de administración recomendada (cuadro 2.2).

CUADRO 2.2
Clasificación de comprimidos

COMPRIMIDOS ORALES PARA INGESTIÓN	
Convencionales	
Masticables	
Multicapa	
Recubiertos	
COMPRIMIDOS QUE SE MANTIENEN EN LA CAVIDAD ORAL	
Bucales	
Sublinguales	
COMPRIMIDOS ADMINISTRADOS POR OTRAS VÍAS	
Vaginales	
De implantación subcutánea	
COMPRIMIDOS DESTINADOS A DISPERSARSE ANTES DE LA ADMINISTRACIÓN	
Efervescentes	
Solubles	
Dispersables	

Los comprimidos convencionales están destinados a ser ingeridos y liberar el principio activo en el tracto gastrointestinal para ejercer una acción local, como ocurre con los antiácidos, los antihelmínticos o los antisépticos intestinales, o una acción sistémica, previa absorción del fármaco. La introducción de nuevos materiales, especialmente polímeros, permite controlar el proceso de liberación, lo que hace posible espaciar la administración y mejorar el rendimiento terapéutico del medicamento.

Los comprimidos masticables están destinados a ser fragmentados en la boca y posteriormente deglutidos. Se caracterizan por no contener disgregantes en su formulación y estar adecuadamente aromatizados, y están pensados para pacientes que presentan dificultades de deglución. Los comprimidos multicapa y los comprimidos con núcleo permiten aislar componentes incompatibles o conseguir una

liberación progresiva de un principio activo. Dentro de los comprimidos destinados a la ingestión deben incluirse los comprimidos recubiertos, diseñados con diferentes objetivos: enmascarar sabores desagradables, estabilizar el principio activo, facilitar la deglución, regular la liberación, etc.

Aunque menos frecuentes, algunos comprimidos están destinados a mantenerse en la cavidad oral en vez de ser deglutidos. Así, los comprimidos bucales son desleídos lentamente en la boca para conseguir una acción local o ser absorbidos a través de la mucosa. Los comprimidos sublinguales, restringidos prácticamente a la administración de nitroglicerina y algunos antihipertensivos, permiten una rápida aparición de efectos.

Ciertos comprimidos son administrados por otras vías, como los vaginales, que contienen sobre todo antifúngicos, tricomicidas y antisépticos, y los comprimidos de implantación subcutánea, limitados a la administración de hormonas en veterinaria.

Finalmente, y aunque su uso es muy restringido, deben mencionarse los comprimidos formulados para ser disueltos o dispersados en agua antes de su administración. Entre ellos cabe citar los comprimidos efervescentes, popularizados hace años para la administración de analgésicos, antiácidos y vitaminas. La baja aceptación de estos comprimidos por parte del paciente, unido a las dificultades de su fabricación y conservación, los han convertido en formulaciones que están en franca regresión.

Mención especial, por su creciente interés en terapéutica, merecen los comprimidos de liberación controlada, altamente sofisticados, de biodisponibilidad programada, que liberan gradualmente los fármacos que contienen.

2.2.3. Ventajas e inconvenientes

La gran difusión alcanzada por esta forma farmacéutica ha sido consecuencia de las numerosas ventajas que presenta, entre las que pueden destacarse las siguientes:

- *Dosificación.* Constituye la forma farmacéutica para administración oral con mayor precisión en la dosificación.
- *Características organolépticas.* Se pueden enmascarar con facilidad características organolépticas desagradables, bien utilizando técnicas de recubrimiento o incorporando correctivos a la formulación.
- *Administración.* Por su forma, estructura compacta y reducido tamaño son de fácil administración. En algunos casos, es posible su desleimiento en agua u otros líquidos, lo que facilita su aceptación e ingestión.
- *Estabilidad.* Son las formas orales con mejores propiedades de estabilidad mecánica, química y microbiológica. Por ello, los fármacos incorporados a esta forma farmacéutica presentan un prolongado período de validez. Ade-

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 fisicoquímicas 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 tragado 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 > 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 microcristalina 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 atravesase 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 con 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.

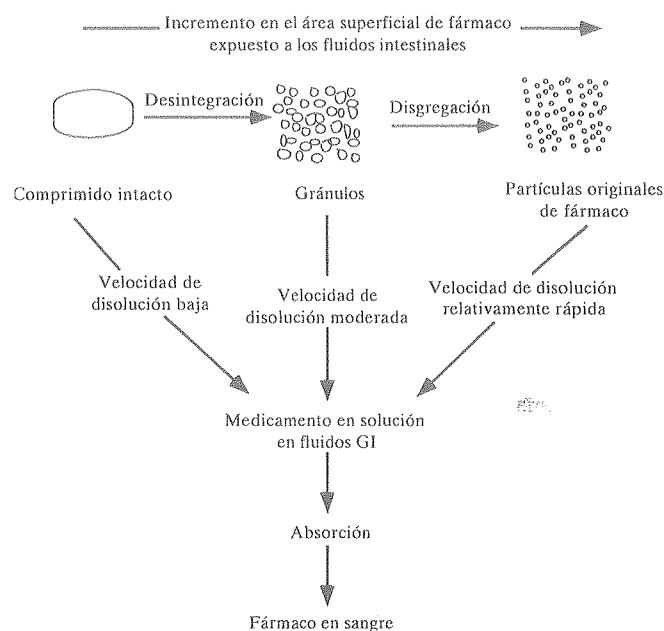


FIGURA 2.21. Representación de las fases de desintegración y disolución a partir de un comprimido.

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 disgregue 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, 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, 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 adi-

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.

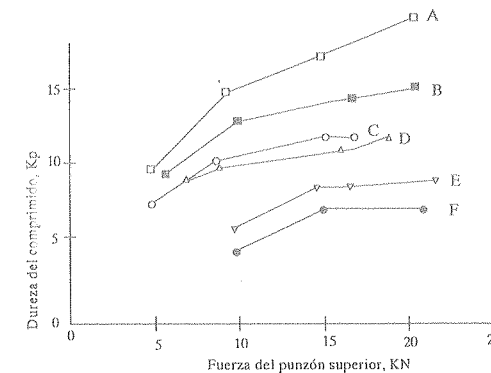


FIGURA 2.22. Influencia del tipo y cantidad de lubricante sobre la dureza del comprimido, en función de la fuerza de compresión. A: sin lubricante; B: talco 1%; C: estearato magnésico 0,1%; D: estearil fumarato sódico 1%; E: estearato magnésico 0,5%; F: estearato magnésico 1%.

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, distribuyéndose 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 originar 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, la

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.

I) 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.

J) 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-

nicos que facilitan la eliminación del aire del material liviano y voluminoso, manteniendo un flujo constante del polvo que pasa a las matrices. Con ello se reduce al mínimo el atrapamiento de aire, evitando la formación de casquetes (*capping*) en el comprimido terminado. Además, al aumentar la densidad del polvo se obtiene una mayor uniformidad de peso.

- Adicionar excipientes capaces de conferir a la formulación las características requeridas para la compresión (excipientes de compresión directa). Ésta constituye la forma más fácil y habitual de conferir a un principio activo la capacidad de comprimir directamente; sin embargo, el elevado coste de estos excipientes puede llegar a constituir un inconveniente frente a los métodos convencionales.

La compresión directa presenta un creciente interés debido a que simplifica significativamente el proceso de elaboración del comprimido, reduciendo de forma importante los costos, aunque presenta algunas limitaciones, entre las que destacan las siguientes:

- Diferencias en la densidad y el tamaño de partícula del fármaco y el excipiente pueden dar lugar a una estratificación del granulado, lo que se traduce en problemas en la uniformidad de contenido del fármaco, en especial en los principios activos que se utilizan a bajas dosis. Por ello, se aconseja que todos los componentes de la formulación tengan un tamaño y una densidad similares.
- Fármacos que se dosifican en cantidades grandes, si no comprimen algo por sí mismos, pueden plantear problemas en la compresión directa. Considerando que la proporción de fármaco en el comprimido suele ser del orden del 25%, se requeriría una cantidad tan grande de excipiente que daría lugar a un comprimido caro y difícil de deglutir.

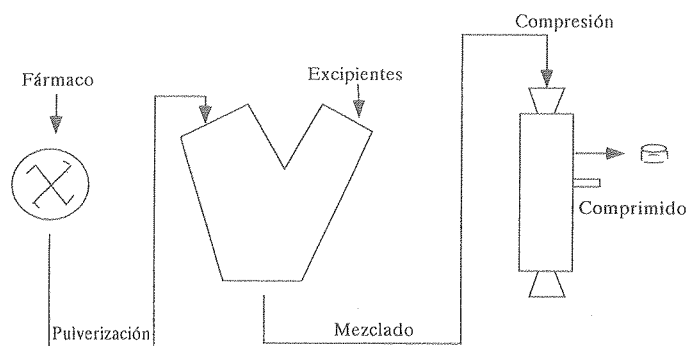


FIGURA 2.23. Etapas del proceso de compresión directa.

- 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.

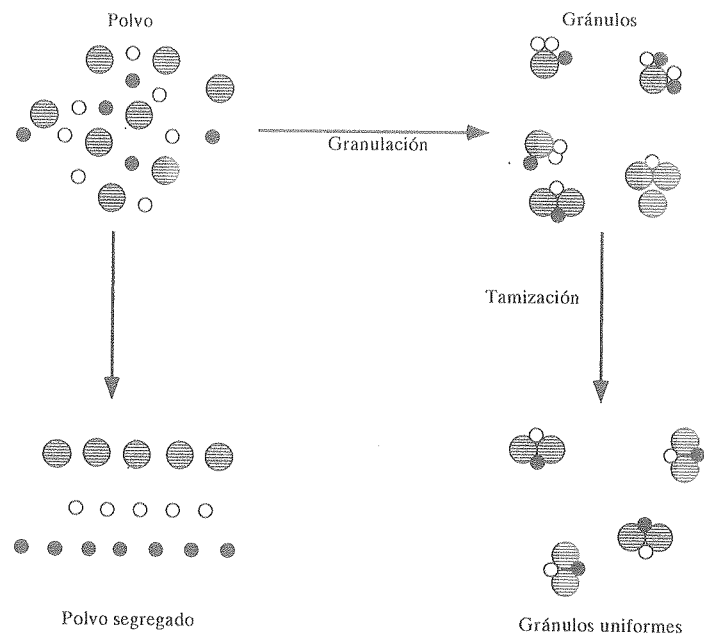


FIGURA 2.24. Esquema ilustrativo de la granulación como medio de prevenir la segregación.

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 finos. Por ello, 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 (figura 2.25 c y d).

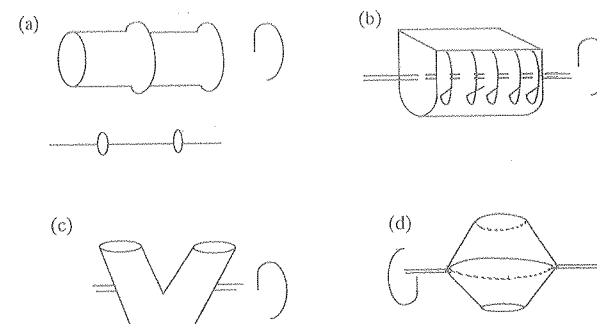


FIGURA 2.25. Esquemas de los mezcladores a) de cinta, b) doble sigma, c) doble cono en "V" y d) rotocuboide.

La preparación del granulado puede realizarse por vía seca o húmeda, según que se emplee o no la adición de un disolvente. Un caso particular de esta última es la pelletización, que origina conglomerados de partículas de forma más o menos 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 llevan a cabo los procesos ya mencionados de pulverización y posterior mezclado con algunos excipientes, entre los que se incluyen diluyentes, disgregantes, aglutinantes y correctores, para obtener una dispersión homogénea entre ellos. Además, la obtención del granulado por esta técnica implica la realización de las siguientes fases:

- 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 una solución saturada del sólido; posteriormente, durante el proceso de desecación, se produce una recrystalización que forma puentes sólidos entre las partículas, los cuales confieren consistencia al granulado.

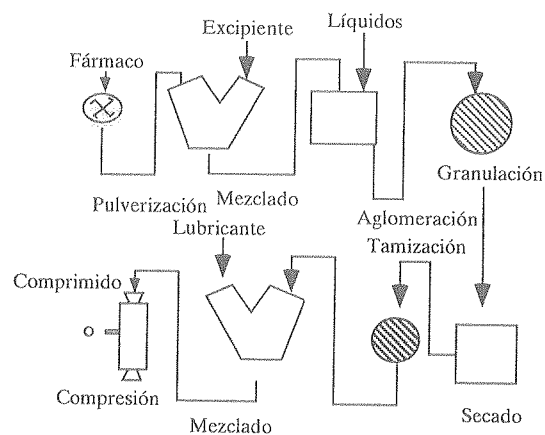


FIGURA 2.26. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado [granulación húmeda].

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

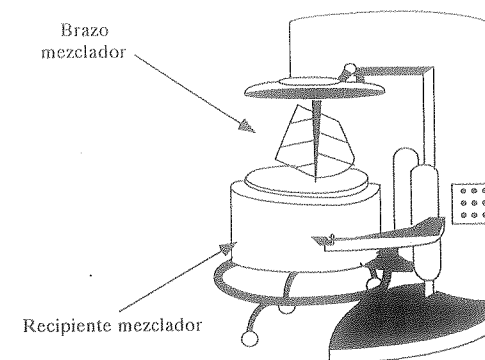


FIGURA 2.27. Esquema de un mezclador planetario empleado en el proceso de humectación.

La *granulación* propiamente dicha consiste en someter la masa humectada a una presión mecánica, que fuerza su paso a través de una superficie perforada o tamiz, de una determinada abertura de malla, para obtener unos pequeños cilindros que constituyen el granulado. El tamaño del gránulo y, en consecuencia, la abertura de malla que se debe seleccionar están condicionados por el tamaño final 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 cesión de iones metálicos que podrían alterar la formulación. Esta operación puede realizarse 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 duros 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 las granuladores oscilantes. En general, la calidad del granulado varía de acuerdo con las características del equipo empleado: modelo, abertura de malla del tamiz, presión ejercida, velocidad de rotaciones u oscilaciones, etc.

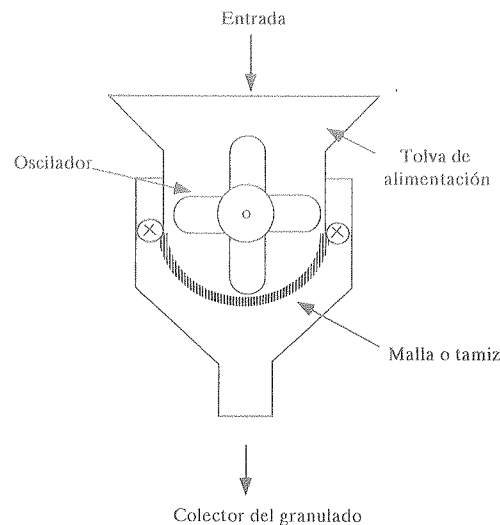


FIGURA 2.28. Esquema de un granulador oscilante.

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 *dsecación* utilizados son las radiaciones infrarrojas, la radiofrecuencia, el vacío y las microondas.

Una vez realizada la *dsecación* 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 *cominución* 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, menor al empleado en la fase de granulación y otro tamiz más fino para separar el polvo que pueda contener el granulado. El tamaño de partícula del granulado más habitual para la compresión está comprendido entre 350 y 700 μm , aunque es aconsejable 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 inclusión de aire.

El granulado obtenido se mezcla, si se requiere, con otros excipientes tales como lubricantes, reguladores de flujo, disgregantes y correctores, procediéndose, 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* (Spray 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 muy buenas 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 un granulado incorporando directamente en estos excipientes el principio activo.

La *técnica del lecho fluido*, descrita por Wuster, para el mezclado, la *dsecación* 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.

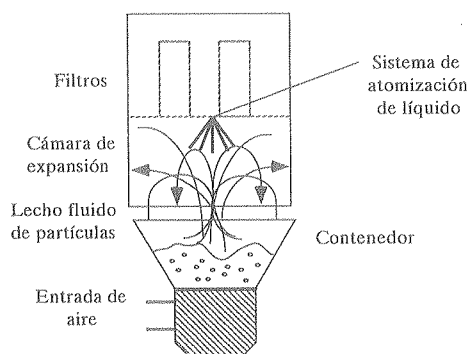


FIGURA 2.29. Granulador de lecho fluido.

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).

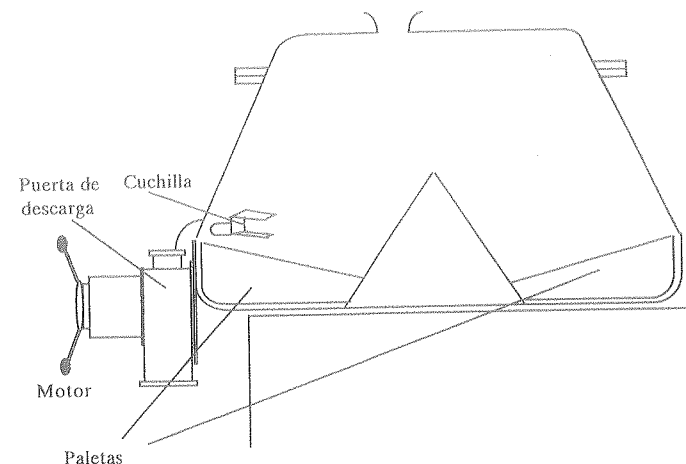


FIGURA 2.30. Esquema de un mezclador/granulador de alta velocidad.

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 granulación, 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 giratorio de cuchillas cuyo objetivo es romper la pasta para producir el granulado.

La granulación por vía húmeda presenta algunas ventajas, entre las que destacan 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 numerosas 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*, procedimiento estrechamente relacionado con la granulación por vía húmeda, que puede definirse como un proceso de aglomeración que convierte los polvos finos o 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.

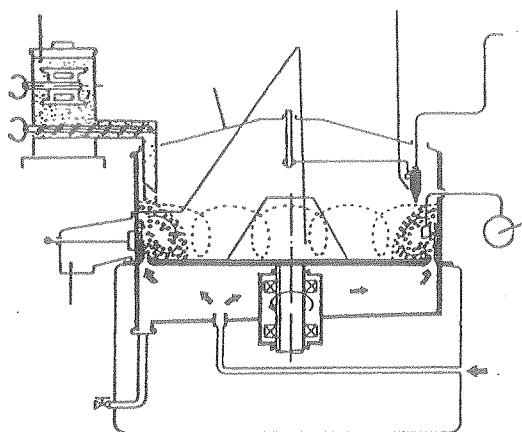


FIGURA 2.31. Esquema de un granulador de Freund utilizado para la pelletización.

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.

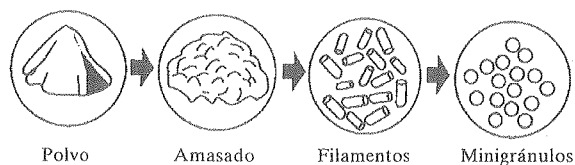


FIGURA 2.32. Diagrama esquemático de un proceso de extrusión/esferonización.

C) Granulación por vía seca

Cuando los componentes del comprimido son sensibles a la humedad, no soportan temperaturas altas durante el secado o son excesivamente solubles en los líquidos de humectación utilizados, y si, además, poseen suficientes propiedades cohesivas, se recurre a la vía seca para formar el granulado. Este método, conocido también con el nombre de “granulación por doble compresión”, no es muy utilizado y comprende dos etapas: la compresión y el triturado-tamizado. Un esquema de este procedimiento se recoge en la figura 2.33.

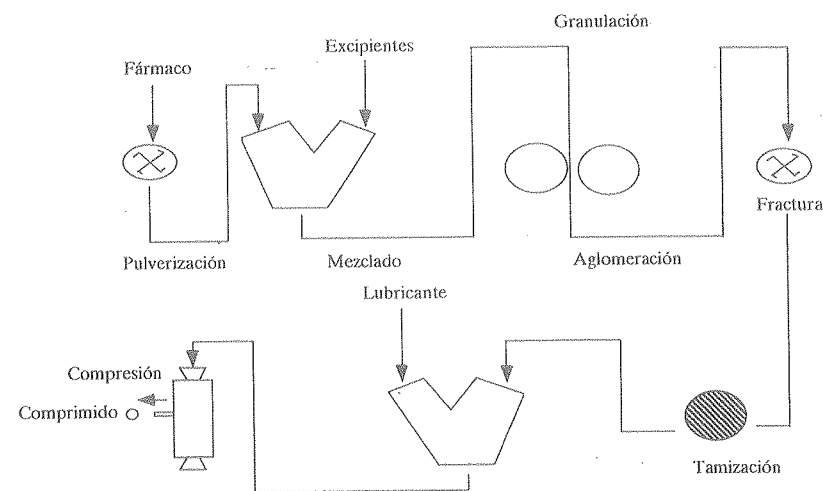


FIGURA 2.33. Etapas del proceso de compresión a partir de un granulado (granulación por vía seca).

Las dos técnicas, más importantes para realizar este tipo de granulación son el briqueteado, o *slugging*, y la compactación por rodillos. En el briqueteado se comprime directamente el polvo constituido por la mezcla del componente activo, el diluyente (si lo requiere) y parte del lubricante, de los cuales al menos uno deberá tener propiedades cohesivas. Si no es así, puede adicionarse un aglutinante en seco, del tipo de la polivinilpirrolidona. La obtención de las briquetas se realiza en máquinas de comprimir excéntricas, que permiten alcanzar presiones elevadas (50 Tm/cm^2), equipadas con un juego de matrices de gran diámetro (2,2-2,5 cm) y punzones planos. El material en polvo contiene una gran cantidad de aire, expulsado

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.

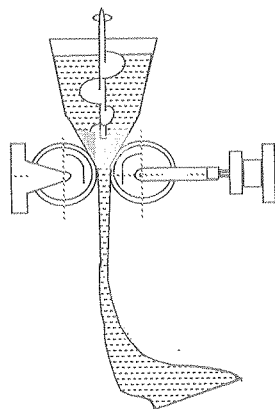


FIGURA 2.34. Esquema de un compactador Chilsonator.

A pesar de las ventajas derivadas de la simplicidad del proceso, que evita la humectación y la posterior desecación, en la granulación por vía seca se produce gran 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.

D) 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 las que va 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 disminuye 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 la partícula e inversamente proporcionales al cuadrado de la distancia de separación, se verán 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 final 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 que rodean las partículas. La figura 2.35 muestra las diferentes formas de distribución del agua entre las partículas, propuestas por Conway-Jones (1958).

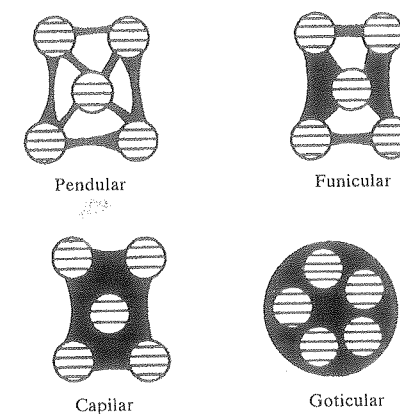


FIGURA 2.35. Distribución de las películas móviles de agua entre las partículas.

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

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 recristalice, 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 seco o 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, al azar, sin ninguna preferencia. La figura 2.36 representa, de forma esquemática, los diferentes mecanismos de formación y crecimiento de partículas de granulado y *pellets*.

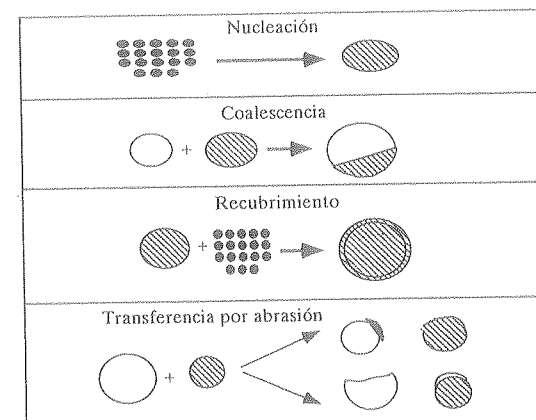


FIGURA 2.36. Mecanismos de formación y crecimiento del granulado y los *pellets*.

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 con 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 friabilidad, electricidad estática, etc.

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

tuidos por partículas de tamaño inferior a 100 μm , 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 seleccionar 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).

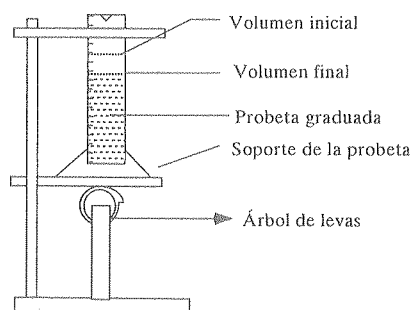


FIGURA. 2.37. Esquema de un volumenómetro de asentamiento.

La relación D_f/D_0 , 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:

$$I_c = \frac{D_f - D_0}{D_f} \times 100 \quad [2.3]$$

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 acuoso 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:

$$\text{Porosidad} = \frac{\text{Volumen de los poros}}{\text{Volumen aparente}} \times 100 \quad [2.4]$$

Puede determinarse con un porosímetro de mercurio, en cuyo caso debe considerarse que la presión ejercida y las dimensiones de los poros condicionarán 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 no 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 y 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 impor-

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.

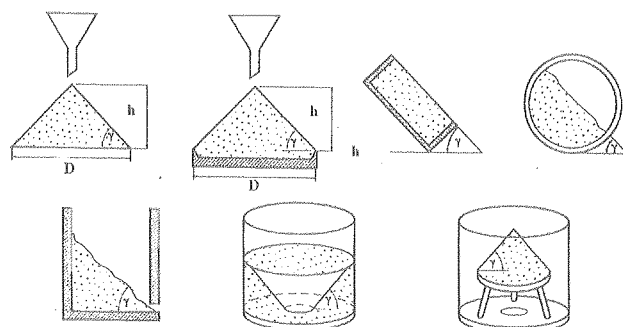


FIGURA 2.38. Formas de determinar el ángulo de reposo.

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.

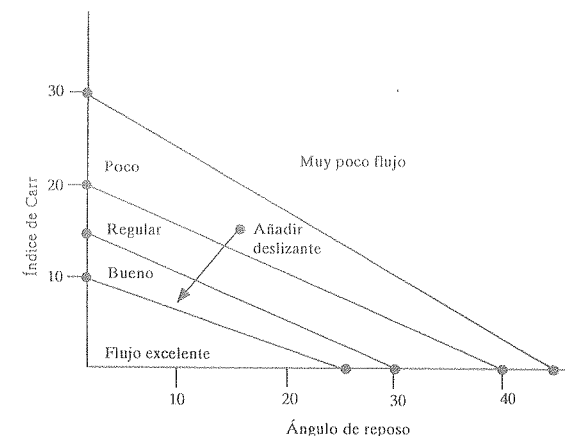


FIGURA 2.39. Relación entre el índice de Carr y el ángulo de reposo para diferentes comportamientos reológicos de los lechos de partículas.

En cuanto al *contenido en humedad*, la humedad residual del granulado tiene 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 solvente 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 medidas más exactas, 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 diferentes fuerzas de compresión, el granulado puede experimentar deformación elástica (recupera el volumen inicial cuando cesa la presión que lo deforma) plástica (queda deformado cuando cesa la presión que lo comprime). Si bien es cierto que el 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.

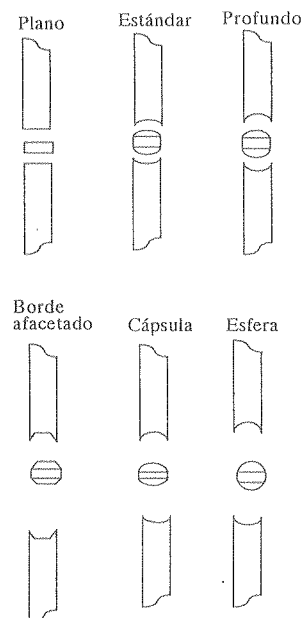


FIGURA 2.40. Punzones con caras de diferentes formas y comprimidos resultantes.

La *matriz* está constituida por una pieza metálica perforada con uno o varios orificios (según se vayan a utilizar punzones simples o múltiples), de sección generalmente 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 llenado 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 únicamente 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.

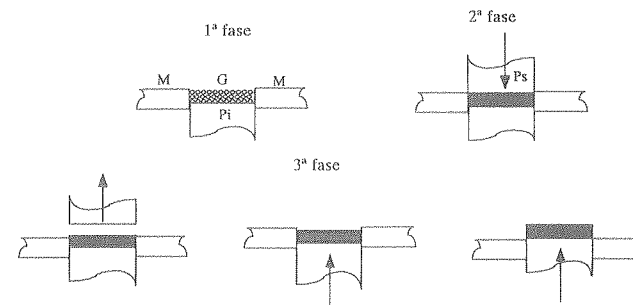


FIGURA 2.41. Etapas del proceso de compresión. M: matriz; G: granulado; Pi: punzón inferior; Ps: punzón superior.

Existen numerosos modelos de máquinas de comprimir, pero todas ellas responden a 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.

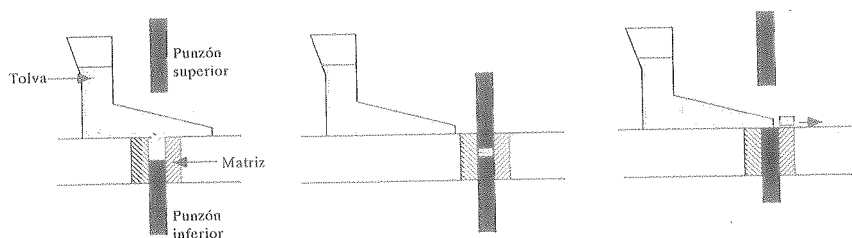


FIGURA 2.42. Formación de un comprimido en una máquina de comprimir excéntrica.

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 desciende 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 imprimen 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 equipo 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 distintos granulados en capas sucesivas, cada una de las cuales recibe una pre-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.

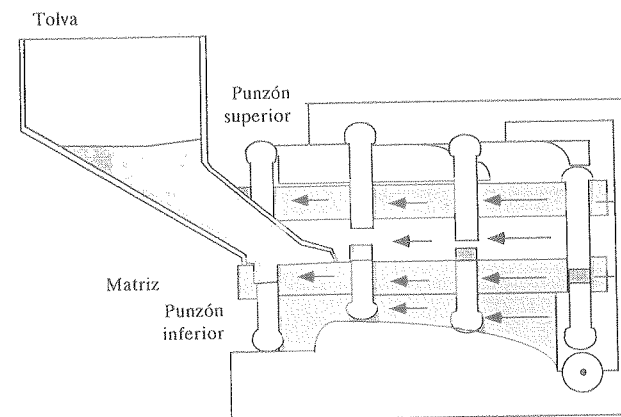


FIGURA 2.43. Formación de un comprimido en una máquina de comprimir rotativa.

Después de la compresión, debe eliminarse el polvo fino que suele quedar adherido a los comprimidos. Para ello, se han diseñado diversos dispositivos que suelen 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 Higuchi 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 permite, además, determinar la posición de los punzones en cada momento. Las señales emitidas 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 y des-

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

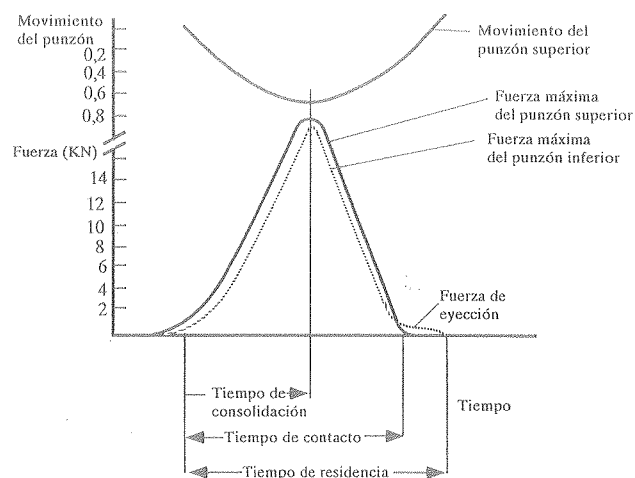


FIGURA 2.44. Representación de la fuerza y desplazamiento de los punzones durante el proceso de compresión en una máquina de comprimir excéntrica.

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 alojadas 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 estará asociada con una fragmentación parcial de las partículas, por efecto del desgaste 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 energía de compresión se consume por la fricción con las paredes de la matriz y por el trabajo de deformación.

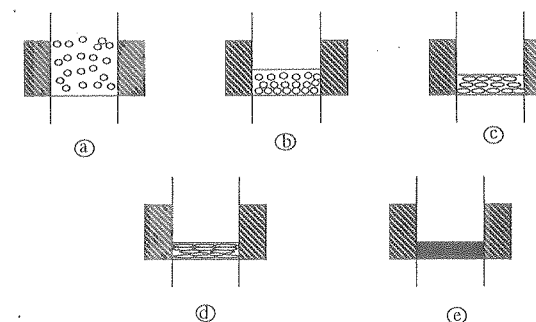


FIGURA 2.45. Fases de la consolidación de un comprimido.

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

ya que las uniones interparticulares no se romperán. Sin embargo, si la deformación predominante es la elástica, las partículas tienden a revertir a su forma inicial, reduciéndose el área de contacto interparticular y, en consecuencia, la consistencia del comprimido (figura 2.46).

Lógicamente, en la elaboración de comprimidos, es preferible que predomine la deformación plástica, que puede ser inducida, en caso de ser necesario, mediante la adición de aglutinantes.

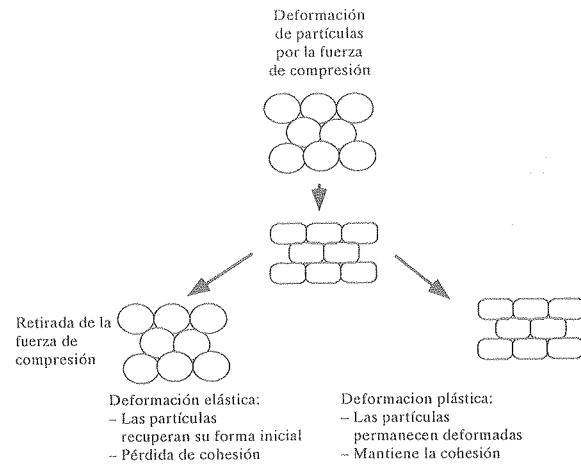


FIGURA 2.46. Plasticidad y elasticidad en una masa de partículas.

La distribución de las fuerzas transmitidas por los punzones al lecho de partículas, investigada por Train (1957), no es homogénea debido, fundamentalmente, a la pérdida por rozamiento interparticular con las paredes de la matriz. La figura 2.47 representa los contornos de nivel de presión y de densidad dentro de un comprimido obtenido en una máquina de comprimir excéntrica, poniendo de manifiesto las citadas diferencias. Considerando que el tipo de deformación, elástica o plástica, depende, en parte, de la presión a que son sometidas las partículas, el hecho de que ésta no se distribuya uniformemente dará lugar a la existencia de zonas menos consistentes en la estructura del comprimido, por las que, si la fuerza ejercida no ha sido suficiente, tenderá a romperse o laminarse, debido a la recuperación elástica. Además, el aire que quede ocluido entre las partículas tenderá a situarse en las zonas de menor densidad, contribuyendo también a la laminación o *capping* por dichas zonas.

Aunque el tipo de deformación predominante sea la plástica, siempre existirá un cierto grado de deformación elástica, de forma que cuando los punzones dejan de ejercer presión sobre el comprimido, éste sufre una cierta dilatación, consecuencia de la mayor o menor recuperación elástica. Así, al ser eyectado el com-

primido fuera de la matriz, se verá sometido, al tener que atravesar un espacio con un diámetro ligeramente inferior al suyo, a tensiones o esfuerzos que pueden vencer a las uniones interparticulares por sus puntos más débiles (figura 2.48).

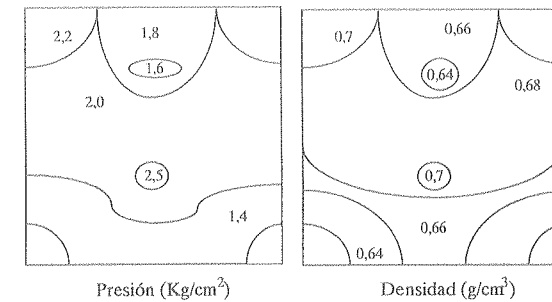


FIGURA 2.47. Contornos de presión y densidad en un comprimido.

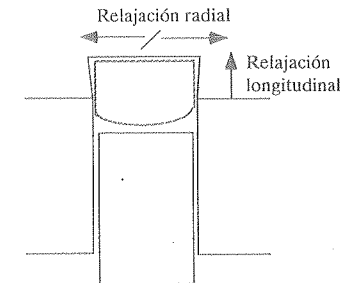


FIGURA 2.48. Recuperación elástica de un comprimido durante la eyección de la matriz. La dilatación del comprimido se ha sobreestimado con fines ilustrativos.

D) Problemas en la compresión

El cuadro 2.8 recoge, de forma esquemática, algunos problemas técnicos que se presentan durante la elaboración de comprimidos y sus causas más frecuentes, mientras que la figura 2.49 muestra el aspecto de comprimidos con defectos de laminación o *capping*, que son los más habituales en la elaboración de esta forma farmacéutica.

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

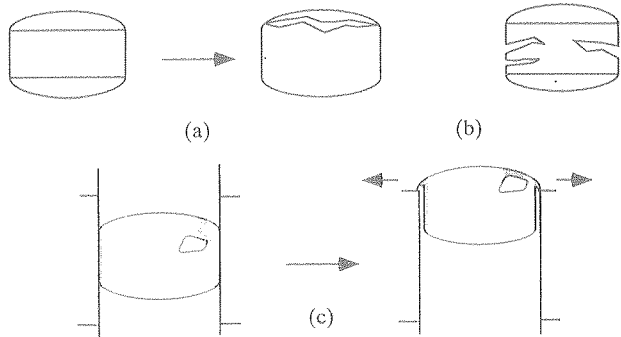


FIGURA 2.49. Ilustración de los problemas de laminación o *capping*: (a) comprimido decapado, (b) laminado y (c) formación de un decapado en la eyección por problemas de baja densidad.

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 sobre la disponibilidad 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 moldeado, y aluminio, cerradas por termosoldadura, formando una ampolla o *blister*. Esta forma de presentación permite una identificación más fácil del comprimido y su protección individualizada frente a agentes externos como la humedad, la 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 apropiados 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 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 al azar de lotes de comprimidos terminados, son múltiples y de diferente naturaleza, incluyendo características físicas, químicas e indicadores de las propiedades biofarmacéuticas (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 su 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.

A) 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. Por ello es preferible utilizar para su medida dispositivos mecánicos o electromecánicos, en lugar de los manuales, con objeto de conseguir una mejor reproducibilidad de los resultados.

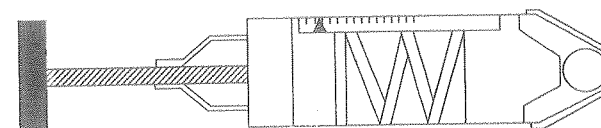


FIGURA 2.50. Esquema del durómetro de Monsanto.

Es poco probable que un comprimido se vea sometido a fuerzas de compresión lo suficientemente grandes como para romperlo; sin embargo, experimentará continuos movimientos durante su recubrimiento, envasado o transporte, los cuales 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), constituido 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 en peso de los comprimidos. El ensayo será considerado satisfactorio cuando la pérdida de peso es inferior o igual a 0,8%.

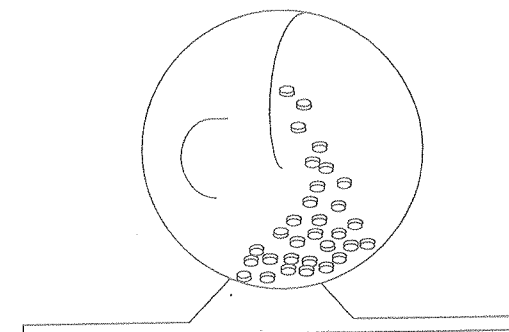


FIGURA 2.51. Esquema del friabilómetro de Roche.

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

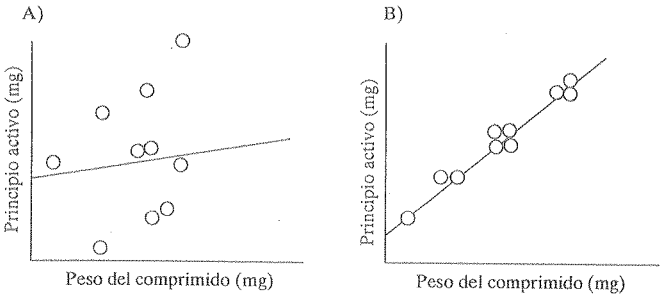


FIGURA 2.52. Relación entre peso de comprimido y contenido de fármaco. A) contenido de fármaco: 23% del peso de comprimido. B) contenido de fármaco: 90% del peso del comprimido.

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 test exige el análisis individual de 10 comprimidos, previa pulverización, que deberán 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 20 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 la compresión, lo cual está relacionado con la magnitud de la presión ejercida.

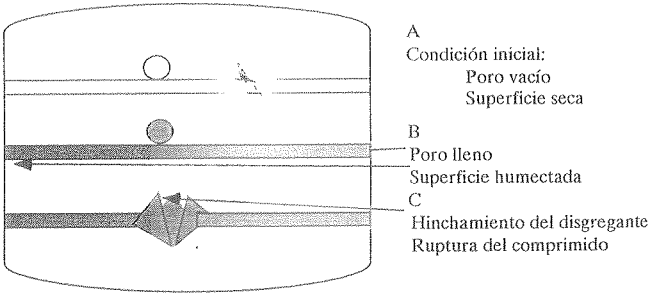


FIGURA 2.53. Etapas del proceso de disgregación de un comprimido.

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.

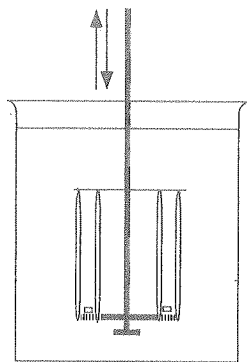


FIGURA 2.54. Esquema del aparato USP para el control de disgregación.

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. Ello 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 siempre *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 del cestillo* y *método de la paleta*, cuyos esquemas se presentan en la figura 2.55.

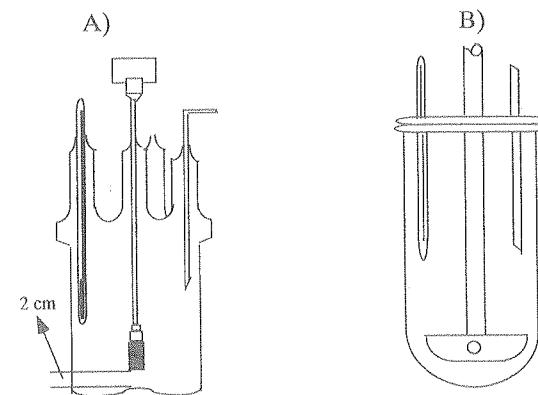


FIGURA 2.55. Aparatos USP para realizar ensayos de disolución. A) Método de cestillo. B) Método de la paleta

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, donde 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 esta-

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 arábiga, 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 disuelta, 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 les 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 ello con objeto de mejorar su palatabilidad y evitar que un mal sabor estimule el flujo salivar con el consiguiente riesgo de deglución.

B) *Comprimidos masticables*

Los comprimidos masticables, destinados a ser fragmentados con los dientes y posteriormente tragados, constituyen una alternativa en la administración de fármacos en pacientes que plantean dificultades para deglutir los comprimidos enteros. Como base diluyente se utiliza normalmente el manitol, ya que tiene un sabor 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 lactosa, la dextrosa y la glucosa. Estos comprimidos suelen incorporar, asimismo, polvo de 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 antihelmínticos y antibióticos y el ácido acetilsalicílico.

C) *Comprimidos efervescentes*

Los comprimidos efervescentes son diseñados para conseguir una rápida dispersión en agua, con liberación simultánea de dióxido de carbono, previa a su administración. Se preparan por compresión de los componentes activos junto con mezclas de ácidos orgánicos, como el cítrico o el tartárico, y un carbonato, habitualmente bicarbonato sódico, aunque también pueden utilizarse los de potasio, calcio, magnesio 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. Esta 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 méto-

do convencional, pero empleando agentes humectantes alcohólicos, como el etanol o el isopropanol, incapaces de desencadenar la reacción de efervescencia. La fusión por calor requiere el mezclado en seco de todos los componentes de la formulación, incorporando el ácido cítrico en su forma monohidratada. Los polvos mezclados se calientan para liberar el agua de cristalización del ácido cítrico, la cual actúa como agente granulante. Obviamente, para su total disolución, deben emplearse lubricantes solubles, como los polietilenglicoles. Como edulcorante de la formulación se suele utilizar la sacarina, ya que el azúcar es higroscópico y confiere un volumen elevado al comprimido. En general, se formulan como comprimidos efervescentes analgésicos, descongestivos, antihistamínicos, suplementos de potasio y antiácidos.

Dado que este tipo de comprimidos es muy sensible a la humedad atmosférica, deben tomarse precauciones en su acondicionamiento y envasado; se recurre, así, a los tubos metálicos con tapa de plástico que incorpora sustancias desecantes, habitualmente gel de sílice, o al envasado individual en *blisters* de aluminio y plástico termosellados que garanticen la hermeticidad.

El ensayo de disgregación, para este tipo de comprimidos, exige la disgregación total, previa liberación de burbujas, al cabo de cinco minutos de situar el comprimido en un vaso de precipitado que contenga 200 ml de agua a $20 \pm 5^\circ\text{C}$. La operación debe repetirse con seis unidades.

D) Comprimidos multicapa

Un comprimido multicapa está constituido por diferentes granulados, dispuestos uno sobre otro en varias capas paralelas obtenidas por precompresión; el conjunto es sometido a una compresión final para dar lugar a un comprimido estratificado. Se utilizan para incorporar en un mismo comprimido sustancias incompatibles física o químicamente, como por ejemplo el clorhidrato de fenilefrina y el ácido ascórbico mezclados con paracetamol, o bien para producir formas de acción prolongada. Para producir este tipo de comprimidos se requieren máquinas de comprimir especiales, ya descritas en el apartado 2.2.8.

E) Comprimidos vaginales

Los comprimidos vaginales están destinados a disolverse y liberar lentamente el principio activo en la cavidad vaginal. Su forma suele ser ovoidea para facilitar su retención en la vagina. Están ideados para ejercer bien una acción local sobre la mucosa, fundamentalmente en el tratamiento de infecciones con agentes antibacterianos, antifúngicos, antisépticos o astringentes, o bien una acción sistémica, como en el caso de los esteroides. En su formulación deben utilizarse exclusivamente excipientes solubles, como la glucosa y la lactosa, por ejemplo, y, para evitar la destrucción de la flora bacteriana, deben tamponarse a un pH ácido próximo al fisiológico.

F) Comprimidos de implantación

Los comprimidos de implantación están diseñados para ser depositados bajo la piel. Su objetivo es conseguir una acción prolongada (la duración del efecto oscila entre un mes y un año); deben, pues, presentar bajas velocidades de disgregación y disolución en los fluidos tisulares. Ello se consigue utilizando una elevada presión de compresión o recurriendo a la fusión conjunta del principio activo con ciertos coadyuvantes grasos (grasas hidrogenadas o polietilenoóxido 6000). En general, si es posible, se prefiere su fabricación sin la adición de excipientes; en el caso de ser precisos, éstos deben ser totalmente solubles. Otros requisitos de los comprimidos de implantación son un reducido tamaño (2-3 mm de diámetro), la fabricación en condiciones de asepsia y el envasado en recipientes estériles. La administración de este tipo de comprimidos debe realizarse mediante técnicas quirúrgicas o utilizando inyectores especiales (inyector de Kern). Su utilización en el hombre ha caído en desuso; han sido sustituidos por otras formas de dosificación, como los tubos de silicona de difusión controlada. No obstante, aunque su empleo está prácticamente restringido a la administración de hormonas estimulantes del crecimiento animal, un ejemplo característico del uso de este tipo de comprimidos en seres humanos lo constituye el disulfiram (Esperal R®, 100 mg), utilizado en el tratamiento crónico del alcoholismo.

G) Comprimidos de liberación controlada

Los comprimidos se pueden formular para liberar el principio activo de manera que se alcancen en el organismo concentraciones mantenidas, durante períodos prolongados de tiempo. Existen diversos tipos entre los que se incluyen los *comprimidos de liberación retardada*, en los que el principio activo no se libera hasta un tiempo después de la administración o hasta que existan ciertas condiciones fisiológicas; los *de acción repetida*, que liberan periódicamente una dosis completa del fármaco en los líquidos gastrointestinales, y los *de liberación sostenida*, que liberan de forma continua una cantidad de fármaco. Estos comprimidos pueden obtenerse por distintos métodos. Uno de los más simples es la incorporación del principio activo en una matriz de naturaleza polimérica que forme una barrera mucilaginoso que controle la difusión del principio activo o que se erosione lentamente permitiendo la liberación gradual del mismo. Otra forma de controlar la liberación consiste en el recubrimiento de los comprimidos con cubiertas especiales que permiten la cesión del fármaco por difusión, ósmosis, etc. Estos comprimidos requieren la realización de ensayos de disolución adecuadamente adaptados que permitan demostrar si la liberación del principio activo se realiza de acuerdo con la cinética prevista en su diseño. Este tipo de fármacos, dado su creciente interés, será revisado en detalle en otro capítulo.

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 gastroresistentes, 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 ello 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 disgregantes para no incrementar el tiempo de disgregación. Por otra parte, con objeto de garantizar la firmeza y duración de las cubiertas, el núcleo debe presentar un 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 incorporará 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 etileno, etc.). Los agentes impermeabilizantes más empleados son el acetofalato de celulosa, la goma laca (*shellac*), los polimetacrilatos, el acetato de polivinilo zeína, los polietilenglicoles de alto peso molecular, etc. Estas soluciones llevan incorporadas pequeñas cantidades de plastificantes (aceite de ricino, ftalatos de alquilo, etc.) para mantener una elasticidad adecuada, dado que, en 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 peliculares, 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 y dar al comprimido 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, el carbonato cálcico, el caolín..., cuyo objetivo es contribuir a engrosar y dar la forma definitiva al comprimido y adsorber el exceso de humedad, evitando 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 en

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.

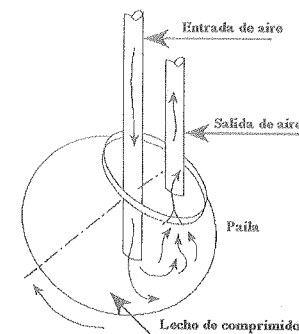


FIGURA 2.56. Esquema de una paila o bombo de gragear convencional.

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.

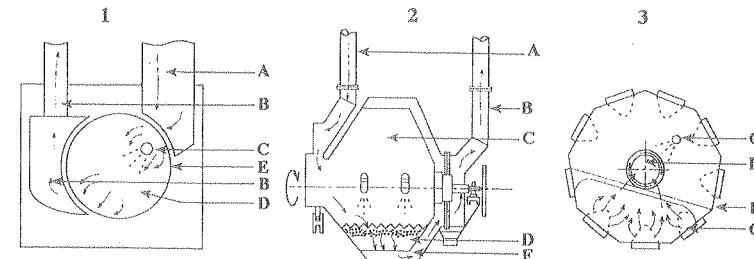


FIGURA 2.57. Esquemas de 1) Accela Cota, 2) Hi-coater y 3) Driacoater. A: entrada de aire. B: salida de aire. C: atomización. D: lecho de comprimidos. E: paila de recubrimiento. F: platos perforados. G: bordes perforados.

El grageado de comprimidos se realiza, tradicionalmente, en los denominados bombos 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 el secado, controlado termostáticamente, y un sistema de extracción de polvo y aire cargado 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 ascienden 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, removiendo la masa 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 sistemas tradicionales frente a las seis u ocho horas de los equipos automatizados.

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 y adicionado de otros componentes. Presenta indudables ventajas frente al grageado clásico, lo que lo hace un método cada vez más utilizado. Entre sus diferencias con el grageado 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 polivinilpirrolidona, 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 rigurosas 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 los polietilenglicoles, el propilenglicol, el glicerol y sus ésteres, y los ésteres de ftalatos. Si 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 (moteado) y el llenado de la ranura o el logotipo que lleva el comprimido por el material pelicular 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 resolver mediante cambios apropiados en la formulación, equipamiento, técnica o proceso.

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 vainillina..., 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 éteres de la 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 o 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 (gastrorresistencia, liberación controlada, estética, etc.).

Una innovación reciente es el recubrimiento de comprimidos en forma de cápsula con gelatina, lo que facilita su deglución. Éstos reciben el nombre de GEL-CAPS R®. La ventaja de este tipo de comprimido con apariencia de cápsula, frente 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 del proceso 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 la 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.

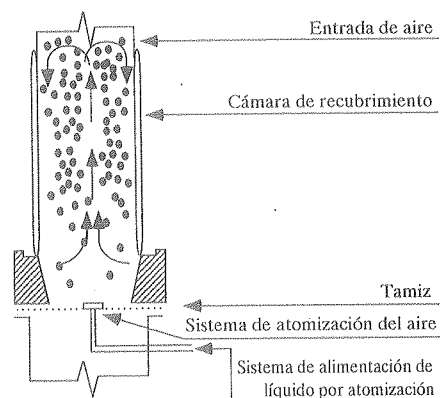


FIGURA 2.58. Esquema de un equipo de recubrimiento pelicular de comprimidos en lecho fluido.

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 o a diferentes velocidades).

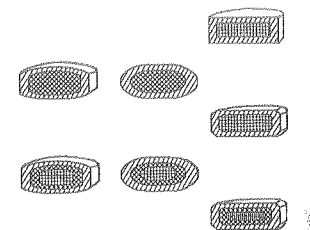


FIGURA 2.59. Formatos de comprimidos recubiertos por compresión.

Las máquinas de recubrimiento por compresión constan de dos unidades de carga para transferir a la matriz los núcleos y el material de recubrimiento. Deben 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 aplicar dos capas de recubrimiento sobre el núcleo (por ejemplo Manesti Bicota). Es 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.

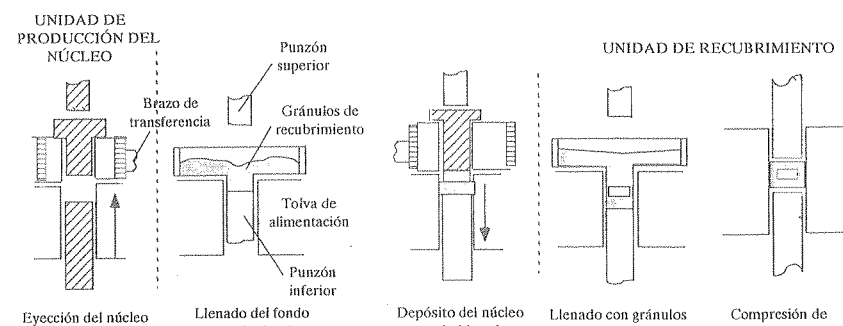


FIGURA 2.60. Esquema del proceso de recubrimiento por compresión.

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.

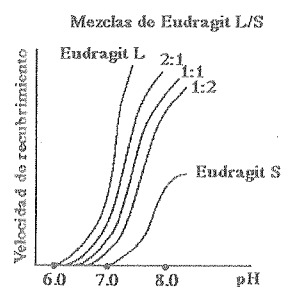


FIGURA 2.61. Perfil de disolución de diferentes mezclas de Eudragits L y S, en función del pH.

El recubrimiento entérico puede realizarse mediante las técnicas de grageado y recubrimiento pelicular. En el primer caso, el polímero entérico se aplica en la etapa de barnizado, en cantidad suficiente como para que pueda superar el ensayo de disgregación. El engrosamiento y las etapas siguientes son similares a las del grageado convencional. Los polímeros gastrorresistentes, anteriormente citados, 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 medio 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 0,1 M, pero que se disgreguen, en un tiempo máximo de 1 h, cuando, posteriormente, se agitan 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 esta forma de recubrimiento es conseguir unas propiedades biofarmacéuticas determinadas, mientras que con el resto de los tipos de revestimiento, excepto las formas de liberación controlada, se pretende dotar a la formulación de unas características organolépticas 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 alcanzando de nuevo una gran popularidad como medio de liberación de diferentes tipos de fármacos. Tradicionalmente, fueron administradas para aliviar síntomas menores, 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, descongestionantes, etc.

Las pastillas son formas farmacéuticas sólidas destinadas a disolverse lentamente 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 gelatina y azúcar, sobre la que se incorpora el principio activo y otras sustancias, como colorantes y aromatizantes. Presentan una textura suave, una forma y tamaño variables y pesos comprendidos entre 1,5 y 4,5 g. Habitualmente, se clasifican en pastillas duras, blandas y masticables.

Las *pastillas duras* son mezclas de azúcar y otros carbohidratos en estado amorfo o cristalino, por lo que podrían considerarse como jarabes sólidos, con un contenido en humedad que oscila entre 0,5 y 1,5%. Deben presentar una textura superficial suave, un gusto agradable, capaz de enmascarar el sabor del fármaco, y disolverse o erosionarse en la boca lenta y uniformemente en aproximadamente unos 5 o 10 minutos. Las pastillas duras de caramelo tienen el inconveniente de requerir una elevada temperatura para su preparación, por lo que no pueden utilizarse para la formulación de fármacos termolábiles.

Las *pastillas blandas* están constituidas por una mezcla de varios polietilenglicoles, goma acacia o materiales similares. Una variedad de estas pastillas son las formadas por una base de gelatina, glicerogelatina o goma arábica; sacarosa; presentan una apariencia transparente y, generalmente, van adicionadas de colorantes y saborizantes. Dependiendo del efecto deseado para el fármaco, pueden ser disueltas en la boca o masticadas y tragadas.

Las *pastillas masticables* tienen una composición similar a la de los caramelos masticables, introducidos en el mercado hace muchos años. Tienen un alto contenido en agentes saborizantes y, generalmente, un gusto ligeramente ácido; constituye una forma adecuada para la administración, especialmente en los niños, de fármacos con sabor desagradable que estén destinados a la absorción en el tracto gastrointestinal.

La *preparación de las pastillas* se realiza, habitualmente, por moldeo. Se elaboran calentando los componentes de la formulación a una temperatura adecuada para su fusión; a continuación, la masa fundida se vierte en unos moldes cuyos alveolos condicionarán su forma y tamaño, o bien se prepara con la masa una lamina de grosor uniforme que posteriormente se troquea. Las pastillas duras también se pueden obtener por compresión de los componentes de la formulación en frío, utilizando punzones grandes y planos y elevadas fuerzas de compresión, lo que confiere a estas pastillas una mayor dureza que la que presentan los comprimidos convencionales.

Bibliografía

- Ansel, H. C.; Popovich, N. G. y Allen, L. V.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. Williams & Wilkins. Baltimore, 1995.
- Aulton, M. E.: *Pharmaceutics. The science of dosage form design*. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1988.
- Fauli i Trillo, C.: *Tratado de Farmacia Galénica*. Luzan SA ED. Madrid, 1993.
- García Sánchez, M. J. y Santos Buelga, D.: "Formas orales sólidas (I, II y III)". En *Monografías Galénicas*. Laboratorios Glaxo. Madrid, 1993.
- King, R. E. y Schwart, J. B.: "Formas farmacéuticas sólidas orales". En *Remington. Farmacia*. Vol 2. Medica Panamericana. Buenos Aires, 1987.
- Lachman, L.; Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The theory and practice of industrial pharmacy*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1986.

3

Inyectables

3.1. Introducción

La utilización de inyectables no comienza realmente a desarrollarse hasta mediados del siglo XIX. Hay tres hechos fundamentales que permitieron la generalización de esta vía de administración de principios activos: el desarrollo de la aguja y la jeringa por Pradaz en 1853, la puesta a punto de las ampollas por Limousin y, sobre todo, los descubrimientos de Pasteur sobre la esterilización como medio para eliminar microorganismos.

Los primeros ensayos realizados para administrar medicamentos a través de una vía parenteral fueron realizados por Wood en 1853; pero no es hasta 1874 cuando tiene lugar el reconocimiento oficial de los inyectables como forma para administrar medicamentos. En efecto, en ese año, el *addendum* a la *British Pharmacopeia* de 1867 recoge el inyectable de clorhidrato de morfina. Este mismo medicamento es descrito también en 1888 en la primera edición del *National Formulary* americano.

En 1884 aparecen el primer autoclave y los filtros de porcelana porosa, ambos fruto del trabajo de Chamberland; y la esterilización en autoclave se oficializa mediante su definición por el Codex francés en 1908.

Actualmente, el término "inyectable" recoge una serie de formas diferentes que tienen en común su aplicación por vía parenteral.

3.1.1. Definiciones y clasificación

Según la farmacopea francesa, las preparaciones para uso parenteral son preparaciones estériles destinadas a ser inyectadas, administradas por perfusión o

implantadas en el cuerpo humano o animal. Estas preparaciones se presentan principalmente en cinco formas farmacéuticas: preparaciones inyectables, preparaciones inyectables para perfusión (que en este trabajo se denominarán "preparaciones para infusión"), preparaciones a diluir para uso parenteral, polvos para uso parenteral e implantes.

Todas estas preparaciones deben ser elaboradas mediante un método que asegure su esterilidad, que evite la presencia de contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos.

Los dos grupos de preparaciones de uso parenteral más importantes son las inyectables y las inyectables para infusión. Generalmente, las primeras son formas de pequeño volumen destinadas a la administración de principios activos, mientras que en el segundo grupo se incluyen los preparados de gran volumen y su campo de aplicación es mucho más variado. Así, por ejemplo, en el caso de preparaciones para infusión entran todas aquellas preparaciones destinadas a la terapia con electrolitos, a la nutrición parenteral y a la regulación del balance hídrico.

A) Preparaciones inyectables

Las preparaciones inyectables son soluciones, emulsiones o suspensiones estériles. Están preparadas de manera que permitan la disolución, la emulsión o la dispersión de los principios activos y, eventualmente, de las sustancias auxiliares añadidas en agua para preparación inyectable (agua p.p.i.), en un líquido no acuoso apropiado o en una mezcla de estos dos vehículos.

Las soluciones inyectables, examinadas en condiciones de visibilidad apropiadas, deben ser límpidas y estar prácticamente exentas de partículas. Las emulsiones inyectables no han de presentar ningún signo que evidencie una separación de fases. Las suspensiones inyectables pueden presentar un sedimento; en ese caso, éste tiene que ser fácilmente dispersable por agitación y la suspensión ha de ser lo suficientemente estable como para permitir la extracción homogénea de la dosis terapéutica.

Las preparaciones inyectables también se pueden clasificar en preparaciones unidosis y multidosis.

- *Preparaciones unidosis.* El volumen de la preparación inyectable contenida en un recipiente unidosis corresponde a una cantidad de preparación suficiente como para permitir la retirada y la administración de la dosis nominal mediante una técnica habitual. Estas preparaciones no deberán contener conservantes antimicrobianos.
- *Preparaciones multidosis.* Estas preparaciones contienen múltiples porciones de una dosis nominal. Normalmente, suelen tener diez dosis e incorporan un sistema conservador antimicrobiano adecuado a la concentración conveniente, a no ser que la preparación tenga propiedades antimicrobianas suficientes por sí misma.

B) Preparaciones inyectables para infusión

Las preparaciones inyectables para infusión son soluciones acuosas o emulsiones de fase externa acuosa (emulsión O/W) exentas de pirógenos, estériles y, normalmente, isotónicas con la sangre. Están destinadas principalmente a ser administradas en gran volumen (superior o igual a 100 mL). Además, las preparaciones inyectables para infusión no deben contener ningún conservante antimicrobiano.

Las preparaciones inyectables para infusión de tipo solución, examinadas en condiciones apropiadas de visibilidad, son límpidas y están prácticamente exentas de partículas. Las emulsiones para infusión intravenosa no presentan ninguna evidencia de separación de fases.

C) Preparaciones a diluir para uso parenteral

Las preparaciones a diluir antes de su utilización destinadas a la vía parenteral son soluciones concentradas y estériles destinadas a ser inyectadas o administradas por infusión. Se diluyen en un líquido apropiado antes de la administración. Tras la dilución deben satisfacer las exigencias de las preparaciones inyectables o las de las preparaciones inyectables para infusión.

D) Polvos de uso parenteral

Los polvos para uso parenteral son sustancias sólidas y estériles, acondicionadas en sus recipientes definitivos; éstos dan rápidamente (después de ser agitados con el volumen prescrito de un líquido apropiado y estéril) bien una solución límpida y prácticamente exenta de partículas o bien una suspensión uniforme. Tras la disolución o dispersión, la preparación satisface las exigencias de las preparaciones inyectables o la de las preparaciones inyectables para infusión.

Los polvos obtenidos por liofilización (liofilizados) para uso parenteral están incluidos dentro de esta categoría.

E) Implantes

Los implantes son preparaciones sólidas, estériles y de un tamaño y forma apropiados para su implantación parenteral. Deben asegurar la liberación de las sustancias activas incorporadas durante un largo período de tiempo. Los implantes son acondicionados individualmente en recipientes estériles.

3.1.2. Ventajas e inconvenientes de los inyectables

A pesar de los inconvenientes evidentes de todas las formas destinadas a uso parenteral (necesidad de trabajar con un material y unos equipos muy específicos, personal manipulador competente, efectos dolorosos, riesgos de infección, etc.), este modo de administración de medicamentos presenta un cierto número de ventajas que hacen recomendable su uso. Así, la administración parenteral es ventajosa:

- En casos de urgencia, cuando es necesario un efecto inmediato o, incluso, instantáneo.
- Cuando se quiere evitar la destrucción o la inactivación de los principios activos a causa de los jugos digestivos o por las condiciones particulares de las mucosas.
- En el caso de que el principio activo no se absorba por las mucosas gástrica o intestinal.
- Cuando el principio activo presenta un efecto de primer paso muy importante.
- Si se quiere minimizar ciertos efectos secundarios del principio activo sobre el sistema digestivo.
- Cuando la administración oral se ve imposibilitada por vómitos u obstrucción intestinal.
- Cuando se quiere asegurar una absorción íntegra de la dosis administrada.
- En el caso de que no puedan ser utilizadas otras vías de administración, ya sea por motivos fisiológicos o por la imposibilidad de cooperación por parte del paciente.
- Para conseguir una acción terapéutica localizada.
- Para obtener niveles plasmáticos predeterminados y constantes en el tiempo durante períodos más o menos prolongados.
- Cuando es necesario controlar algún parámetro farmacocinético como el tiempo de inicio de la acción, la concentración del principio activo en distintos tejidos o la velocidad de eliminación.

3.2. Vías de administración

Las tres principales vías de administración más comúnmente utilizadas para los preparados destinados a la vía parenteral son la intravenosa (i.v.), la intramuscular (i.m.) y la subcutánea (s.c.). En los tres supuestos se obtiene un efecto sistémico. Cuando el inyectable se administra por vía intravenosa, el principio activo pasa directamente al torrente circulatorio y el efecto sistémico es muy rápido. En caso de utilizar una administración intramuscular o subcutánea el efecto sistémico es relativamente rápido. Una vez administrado el preparado, se forma un depósito

de principio activo en el lugar de inyección y el fármaco debe absorberse antes de llegar al torrente circulatorio (figura 3.1). En general, este período de absorción es más lento desde la vía subcutánea que desde la vía intramuscular.

Por otra parte, existen otras vías utilizadas menos frecuentemente y que se reservan para patologías especiales o para obtener efectos muy localizados (cuadro 3.1). Así, por ejemplo, se puede utilizar la vía intradérmica (en la dermis de la piel), la intraarterial (en la luz de una arteria que irriga un órgano en particular), la intraarticular (en el saco sinovial de una articulación), la intraespinal (en la médula espinal), la intratecal (en el espacio subaracnoideo de la médula espinal), la intracardiaca (en el músculo cardíaco), la epidural (en el espacio epidural de la médula espinal), la intrapleural (en la pleura), etc.

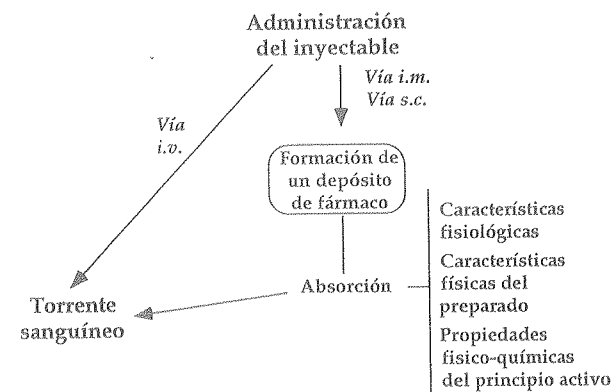


FIGURA 3.1. Diferencias en la administración de un inyectable por vía intravenosa (i.v.), intramuscular (i.m.) y subcutánea (s.c.).

3.2.1. Vía intravenosa

La administración por vía intravenosa introduce la preparación por inyección en la luz de una vena. Los principios activos así administrados producen un efecto terapéutico muy rápido en comparación con el de otras vías de administración. Esto es posible porque el principio activo es administrado directamente en el torrente circulatorio y se obvia la etapa de absorción. Además, esto permite obtener niveles plasmáticos con una exactitud y una rapidez imposible de obtener por otras rutas. En situaciones de emergencia, la administración intravenosa puede ser un procedimiento que permita la acción rápida del fármaco adecuado. Sin embargo, una vez que el principio activo se ha administrado por esta vía, no puede ser reti-

CUADRO 3.1

Características de algunas de las vías utilizadas para la administración parenteral de inyectables

VÍA	LUGAR	VOLUMEN	EJEMPLO DE UTILIZACIÓN
Intravenosa	Vena	Variable	Administración de fármacos Nutrición parenteral
Intramuscular	Músculo	0,1-5 mL	Administración de vacunas
Subcutánea	Tejido	1-1,5 mL	Administración de insulina Administración de vacunas
Intradérmica	Dermis, piel	0,1-0,5 mL	Diagnóstico Administración de vacunas
Intraarticular	Saco sinovial de la articulación	Pequeño	Tratamiento de patologías a nivel de una articulación
Intratecal	Espacio subaracnoideo del extremo caudal de la médula espinal	—	Tratamiento de la meningitis Diagnóstico
Epidural	Espacio epidural de la médula espinal	Variable	Anestesia
Intracardiaca	Músculo cardíaco	Pequeño	Ataque cardíaco
Intraarterial	Arteria	Variable	Contraste radioopaco Infusión de antineoplásicos a altas concentraciones

rado y, en caso de reacción adversa, no es posible eliminarlo fácilmente de la circulación.

Aunque muchas superficies de las venas son adecuadas para esta vía, las venas de la región antecubital (situada frente al codo) son las que generalmente se seleccionan para la inyección intravenosa. En esta región las venas son anchas, superficiales y fáciles de ver e inyectar.

Por esta vía, la inyección debe hacerse lentamente para que las soluciones sean diluidas por el flujo sanguíneo. Los volúmenes de inyección son muy variados: desde unos pocos mililitros hasta grandes volúmenes. Esta es la vía comúnmente utilizada a nivel hospitalario y la empleada para los preparados de infusión. El mayor riesgo de esta vía es la posible formación de trombos que pueden ser inducidos, bien por el rozamiento de la pared de la vena con la aguja o el catéter, o bien por la administración de fármacos o preparaciones que contengan algún agente irritante para los tejidos biológicos.

Los fármacos administrados por esta vía suelen estar en solución acuosa. Estos deben mezclarse bien con la sangre circulante y no han de precipitar en contacto con ella. También se pueden administrar preparados en forma de emulsión O/W o de aceite en agua (ejemplo: Intralipid®).

3.2.2. Vía intramuscular

La inyección intramuscular es administrada en el interior de los músculos esqueléticos, entre las fibras musculares. En principio, el lugar de inyección debe estar lo más alejado posible de los nervios y de los vasos sanguíneos. En los adultos, el cuadrante superior de la región glútea es el punto más utilizado para este tipo de administración. En los niños, la región glútea es pequeña y está formada principalmente por tejido adiposo; por ello, se recomienda realizar la inyección a nivel de los músculos deltoides del brazo o de los músculos del muslo.

Generalmente, el volumen máximo recomendado para ser administrado por vía intramuscular es de 5 mililitros si se hace en la región glútea y de 2 mL si se inyecta en el deltoides del brazo.

Las preparaciones destinadas a la vía intramuscular pueden ser soluciones (acuosas u oleosas), emulsiones o suspensiones del principio activo. Al ser el músculo un tejido regularmente vascularizado, los efectos sistémicos conseguidos son menos rápidos, pero generalmente más duraderos que los reflejados tras la administración intravenosa. Además, en el proceso de absorción, desde el depósito de fármaco en el músculo al torrente circulatorio, influyen diferentes parámetros, como el tipo de preparación empleado, la actividad muscular y su temperatura (figura 3.1). Así, en función del preparado inyectable, la velocidad de absorción puede variar ampliamente. Por lo general, se puede esperar que los principios activos en solución se absorban más rápidamente que los administrados en preparaciones de tipo suspensión; y los principios activos en preparaciones acuosas lo harán más rápidamente que los de formulaciones de tipo oleoso.

3.2.3. Vía subcutánea

La inyección se efectúa generalmente en el tejido subcutáneo, en el espacio intersticial de los tejidos de la superficie externa de la parte superior del brazo, la superficie anterior del muslo y en la porción inferior del abdomen. Esta región está poco vascularizada, por lo que la absorción de los principios activos es relativamente lenta.

Esta vía puede ser utilizada para la inyección de pequeños volúmenes de principios activos (alrededor de 1-1,5 mL). Volúmenes mayores pueden producir una sensación de presión muy dolorosa, ya que esta zona está muy inervada y es muy sensible.

Los principios activos que son irritantes o aquellos que se presentan en forma de una suspensión densa pueden producir abscesos, inflamación e incluso necrosis, y puede ser muy doloroso para el paciente.

Uno de los fármacos que se administra normalmente por esta vía es la insulina, así como ciertas vacunas.

3.3. Requisitos de los inyectables

Las preparaciones inyectables, al estar destinadas a franquear las barreras protectoras que constituyen la piel y las mucosas, deben responder a un cierto número de exigencias o de requisitos específicos. En realidad, los inyectables han de estar lo más adaptados posible a las condiciones fisiológicas de la sangre y de los tejidos. Cuanto mayor sea esta adaptación, mejor tolerados serán por el organismo. Por ello, las diferentes preparaciones destinadas a una vía parenteral deben cumplir los siguientes requisitos:

- Limpidez.
- Neutralidad.
- Isotonía.
- Esterilidad.
- Apirogenidad.

3.3.1. Limpidez

La limpidez es la ausencia de partículas en suspensión detectables por control óptico. Este concepto sólo se aplica, lógicamente, a los preparados inyectables tipo solución. De acuerdo con la farmacopea, las soluciones inyectables, examinadas en condiciones apropiadas de visibilidad, son límpidas y están prácticamente exentas de partículas. En la práctica, determinar la limpidez es un problema muy complejo. Partiendo del hecho de que una solución ópticamente vacía no existe, la limpidez depende del sistema óptico utilizado para la detección de partículas. Además, dado que el número de partículas detectadas en una solución aumenta con el perfeccionamiento del método de examen de la misma, ningún control se puede considerar teóricamente como definitivo.

Por otro lado, aun en el caso en que se llegara a fabricar una solución inyectable ópticamente vacía, no se podría evitar la entrada de partículas en el momento de la apertura del vial o de la ampolla; sin olvidar que el material utilizado para una vía parenteral no está libre de partículas.

A) Orígenes e inconvenientes de las partículas

Las partículas que pueden encontrarse en suspensión dentro de un preparado inyectable tipo solución son de naturaleza y origen muy diverso. Así, pueden ser aportadas por los recipientes y las materias primas, introducirse durante el proceso de elaboración y llenado de la preparación, aparecer durante el almacenamiento debido a degradaciones o a interacciones entre los distintos componentes de la for-

mulación, o durante la manipulación anterior a la utilización del inyectable. Las partículas más comunes son:

- Partículas de vidrio, originadas durante el proceso de fabricación de la ampolla, durante su apertura, por degradación química, etc.
- Partículas o residuos de carbonización producidas durante la operación de esterilización o en el precintado de la ampolla.
- Partículas de polvo introducidas durante la fabricación o tras la apertura de la ampolla o recipiente.
- Partículas de naturaleza muy diversa (caucho, materiales plásticos, caolín, talco, gotículas de grasas o aceites, fibras de celulosa) procedentes de orígenes distintos (tapones, materiales de embalaje, tuberías de las máquinas de llenado, filtros).
- Microorganismos, aunque no se tratarán propiamente en este subapartado.
- Precipitados debidos a modificaciones del producto.

Una forma de conseguir una determinada limpidez puede ser por filtración clarificante. Sin embargo, hay algunos filtros que ceden partículas a la solución. Éstas suelen ser principalmente fibras, por lo que es necesario terminar el proceso a través de una placa o filtro de membrana que no ceda partículas.

Admitiendo el hecho de que no existe preparación inyectable completamente desprovista de partículas, el problema es saber si éstas pueden ser nocivas por vía parenteral. Por vía subcutánea o intramuscular, las partículas son digeridas o enquistadas sin que aparentemente haya repercusiones importantes, salvo en aquellos casos en que las partículas son de sustancias potencialmente cancerígenas.

Por vía intravenosa se ha visto que la inyección de partículas a animales de laboratorio puede producir flebotomías, hinchazón del bazo, hemorragias renales, agregación plaquetaria, embolia pulmonar por obstrucción de capilares y granulomas pulmonares. En el ser humano, de manera excepcional, se han reseñado reacciones graves y cuadros mortales tras la inyección de sustancias que habían precipitado en forma de cristales con aristas muy vivas. Sin embargo, se acepta que la inyección de preparaciones con partículas en suspensión no provoca ninguna reacción si, como condición imperativa, la administración se realiza muy lentamente.

Actualmente, existe preocupación acerca de las llamadas "partículas invisibles", de tamaño comprendido entre 1 y 10 μm , y que pueden ser inyectadas en gran número durante la infusión repetida de grandes volúmenes. Aparentemente, éstas provocarían granulomas y microtrombos en diferentes tejidos (principalmente a nivel pulmonar).

Hoy en día, los accidentes debidos a las partículas presentes en las soluciones inyectables son extremadamente raros, pero, sin lugar a dudas, su presencia no está falta de inconvenientes. Los fabricantes de soluciones inyectables deben seguir mejorando sus métodos de fabricación, con el fin de reducir al mínimo los riesgos

de contaminación particular, inherentes a todo procedimiento de fabricación, llenado y cerrado.

B) Métodos de control

En la actualidad solamente se exige un examen visual del 100% de las ampollas o recipientes fabricados. Dada la cadencia de fabricación, esto supone un personal muy cualificado, seleccionado y entrenado para poder controlar la totalidad de la producción de manera continua. Este control visual comprende el aspecto de la preparación (en especial su coloración) y la limpidez. Para ello, una fuente de luz depositada sobre un vidrio opaco (con el fin de no deslumbrar al operario) y colocada lateralmente, ilumina el recipiente que se va a controlar. El límite de las partículas que pueden ser detectadas por este método óptico es del orden de 100 µm. También es posible la utilización de maquinaria que detecte la presencia de partículas en suspensión. Sin embargo, esto tiene el inconveniente de no poder descubrir más que las que pueden ser puestas en movimiento por agitación. Las partículas adheridas a las paredes del recipiente pasan inadvertidas.

Finalmente, también es aconsejable hacer un examen más profundo a algunas ampollas o recipientes tomados al azar. Para ello, se recogen las partículas en un filtro apropiado y se examinan al microscopio. Estas observaciones permiten conocer su número y el tamaño de las partículas contaminantes si es superior a 10 µm.

Otra posibilidad es tomar unas muestras y examinarlas por métodos ópticos automáticos, que utilizan aparatos cuyo principio de detección se basa en la intercepción o difusión de la luz. Estas técnicas permiten un control rápido y cuantitativo. Algunos aparatos incluso permiten análisis granulométricos de las poblaciones de partículas presentes en las muestras.

Finalmente, cuando se trata de soluciones inyectables para infusión, es conveniente realizar los controles al microscopio y con aparatos ópticos automáticos. La Farmacopea Francesa da ciertos límites en lo que se refiere al número de partículas para soluciones destinadas a hemofiltración y diálisis peritoneal (cuadro 3.2).

CUADRO 3.2
Número límite de partículas por mL para las preparaciones tipo solución destinadas a diálisis peritoneal y a hemofiltración (Farmacopea Francesa)

PARTÍCULAS SUPERIORES A	SOLUCIONES PARA DIÁLISIS PERITONEAL	SOLUCIONES PARA HEMOFILTRACIÓN
2 µm	500	1.000
5 µm	50	100
10 µm	25	10
25 µm	5	5

3.3.2. Neutralidad

El pH desempeña un papel importante en el proceso de fabricación de los inyectables, ya que puede condicionar la tolerancia biológica de la preparación y la estabilidad y actividad del principio activo.

El pH de la sangre, de la linfa y del líquido cefaloraquídeo está comprendido entre 7,35 y 7,40. Aunque la sangre y los tejidos tienen un poder tampón y pueden tolerar relativamente bien los inyectables con valores de pH alejados del fisiológico, la administración de inyectables con pH muy desviados de la neutralidad pueden producir dolores, inflamaciones y lesiones en los tejidos y endotelios.

Por otra parte, el pH puede influir decisivamente en la estabilidad, conservación y actividad del preparado. Hay muchos principios activos que no son estables en condiciones de pH próximas a la neutralidad. Este es el caso, por ejemplo, de la insulina (estabilidad máxima a pH comprendido entre 2,5 y 3,5) y de la vitamina C (pH de estabilidad entre 5 y 6). En esas condiciones hay que optar por un compromiso y elegir un pH que no sea muy mal tolerado por el organismo y que asegure una estabilidad aceptable para el principio activo.

El ajuste del pH de una solución puede realizarse mediante la adición de un ácido o de una base (preparaciones no tamponadas) o mediante el empleo de una solución reguladora de pH (preparaciones tamponadas). Cuando las preparaciones han sido tamponadas a un pH no fisiológico, es necesario saber que serán peor toleradas que aquellas, del mismo pH, preparadas únicamente por adición de un ácido o una base (no tamponadas). Esto es debido a que al tener la sangre y los tejidos una capacidad tampón, la preparación no tamponada queda rápidamente neutralizada. Sin embargo, al administrar una preparación tamponada, se produce una competición entre los dos sistemas tampón, con lo que se ralentiza el proceso de neutralización y la sensación dolorosa es más duradera, con la posibilidad de lesionar los tejidos.

Por ello, si la estabilidad del principio activo exige un pH no fisiológico es preferible ajustar el pH del preparado con un ácido o una base. Únicamente se podría utilizar una solución reguladora cuando el intervalo de estabilidad sea muy reducido. En este caso, la solución reguladora será tampón débil y se utilizará a baja concentración. Si ninguno de estos supuestos es posible, siempre queda la alternativa de presentar el preparado como polvo estéril a disolver en el momento de empleo. Finalmente, en el caso de los preparados de gran volumen para infusión, hay que evitar, en la medida de lo posible, el uso de soluciones reguladoras de pH.

A) Soluciones reguladoras para el ajuste del pH

En la elección de una solución reguladora del pH para preparados inyectables, las condiciones exigidas son:

- Obtener un pH que garantice la máxima estabilidad del principio activo.
- Capacidad y poder tampón de la solución reguladora.
- No producir efectos tóxicos en el organismo.
- No ser incompatible con los otros componentes de la preparación.
- Estar formada por constituyentes fácilmente metabolizables.
- No dar lugar a complicaciones para el paciente aunque sean utilizados en exceso.

Las soluciones reguladoras más empleadas son las mezclas de fosfatos mono-sódico y disódico. Estas mezclas permiten tamponar (en función de la relación entre las proporciones de las dos sales) zonas de pH comprendidas entre 5,4 y 8, y su poder regulador es máximo a pH 6,8. Otras soluciones también empleadas son:

- Mezclas de ácido cítrico/citrato trisódico (pH 3-6).
- Mezclas de ácido acético/acetato sódico (pH 3,6-5,6).
- Mezclas de bicarbonato sódico/carbonato disódico (pH 9,2-10,7).

B) Control del pH

Para controlar el pH de las soluciones inyectables se suelen utilizar métodos clásicos como el pH-metro o la utilización de reactivos coloreados. Es importante recordar que el pH de una solución puede modificarse durante la filtración o la esterilización por calor, por lo que será necesario medir el pH antes y después de realizada alguna de esas dos operaciones.

Otros controles consisten en determinar el poder regulador del preparado empleado. Para ello se determina la cantidad de sosa o ácido clorhídrico necesario para hacer virar un reactivo coloreado elegido convenientemente en la zona de pH adecuado.

Finalmente, en relación con el pH, es necesario realizar ensayos de conservación del preparado a distintas temperaturas en función del pH y de los agentes utilizados para ajustarlo. También es conveniente determinar las posibles incompatibilidades que puede haber entre el principio activo y determinados ácidos, bases o soluciones reguladoras.

3.3.3. Isotonía

Las preparaciones inyectables deben poseer, en la medida de lo posible, la misma presión osmótica que los fluidos tisulares. Esta característica de tener una presión osmótica próxima a la del plasma sanguíneo es particularmente importante para las soluciones intravenosas. Si se trata de una solución de cloruro sódico, su presión osmótica será similar a la fisiológica cuando su concentración sea de 9 gra-

mos por litro (0,9% p/v). Al poner en contacto glóbulos rojos con una solución acuosa de cloruro sódico de concentración 0,9% p/v, como los dos sistemas tienen la misma presión osmótica, no hay modificación aparente en las células. Este tipo de solución, que presenta igual presión osmótica que el plasma sanguíneo, se conoce como "solución isotónica".

Sin embargo, la puesta en contacto de los eritrocitos con una solución acuosa de NaCl muy inferior al 0,9% p/v da lugar a un hinchamiento de las células, debido a un proceso de difusión del agua desde la solución exterior hacia el interior de las células, y puede incluso llegar a producirse su rotura (fenómeno de hemólisis) si su membrana exterior no es capaz de resistir el aumento de presión generado. Las soluciones que presentan una presión osmótica sensiblemente inferior a la fisiológica se conocen como "soluciones hipotónicas".

Finalmente, si, por el contrario, se ponen en contacto los hematíes con una solución de cloruro sódico más concentrada que el 0,9% p/v (solución hipertónica), sale líquido celular del interior de la célula al medio exterior, dando lugar al fenómeno de plasmólisis (figura 3.2).

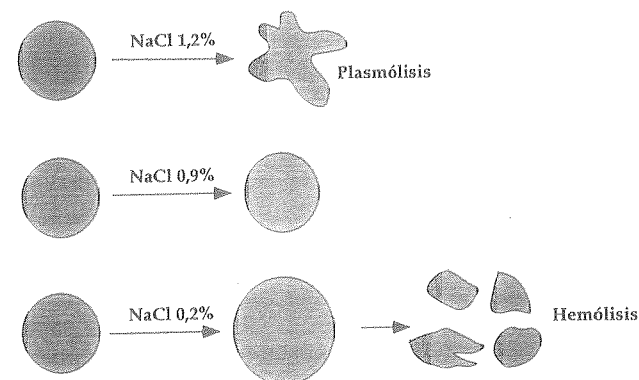


FIGURA 3.2. Fenómenos de isotonía.

Toda solución o preparado que presente una presión osmótica equivalente a la de una solución de cloruro sódico al 0,9% p/v será isoosmótica, pero podría ser que no fuera realmente isotónica. En realidad, puede ocurrir que alguno de los solutos empleados tenga capacidad de atravesar la membrana celular de los eritrocitos, modificando la tonicidad y dando lugar a una pérdida de presión osmótica del preparado. En este caso la solución es isoosmótica, pero no isotónica respecto a la membrana celular de los eritrocitos. Por lo tanto, una solución que contenga la cantidad de solutos calculada para que sea isoosmótica con la sangre,

sólo será isotónica cuando las células sanguíneas sean impermeables a los solutos y permeables al disolvente.

Los términos "isotonía" o "solución isotónica" significan compatibilidad fisiológica, mientras que isoosmótico es un concepto fisicoquímico que significa igualdad en una propiedad física de la solución. Sin embargo, se siguen utilizando las palabras "hipotónica" (debería ser "hipoosmótica") e "hipertónica" (debería ser "hiperosmótica"), aunque no se haya comprobado su comportamiento frente a los hematíes. Un ejemplo ilustrador es la solución de ácido bórico al 1,9% p/v. Esta solución es isoosmótica con una de cloruro sódico al 0,9% p/v (es decir, tienen la misma presión osmótica), con la sangre y con las lágrimas; sin embargo, la solución de ácido bórico es isotónica con las lágrimas y produce hemólisis cuando se pone en contacto con los glóbulos rojos. Esto es posible porque en el cuerpo humano se da una distinta constitución de las paredes celulares existentes en el organismo. Y estas diferencias conducen a que el ácido bórico sea permeable a la membrana celular de los hematíes, dando lugar a una disminución de la presión osmótica del medio, con lo que se produce un proceso de entrada de líquido al interior de la célula y la posterior lisis.

Desde un punto de vista ideal, sólo deberían administrarse al organismo soluciones isotónicas. En la práctica se intenta que sean isoosmóticas añadiendo al preparado los excipientes adecuados (cloruro sódico, glucosa, etc.).

A) Medida de la presión osmótica

La presión osmótica de una solución ideal puede calcularse a partir de la expresión matemática siguiente:

$$P = m \cdot i \cdot R \cdot T \quad [3.1]$$

donde R , es la constante de los gases, en atmósferas por litro; T , la temperatura absoluta en grados Kelvin ($^{\circ}\text{K}$); i , es el número de iones resultantes de la disociación completa de la molécula, y m , la molalidad expresada en moles por 1.000 g de disolvente.

Desgraciadamente, es bastante difícil medir directamente la presión osmótica de una solución, por lo que se prefiere desarrollar técnicas que permitan evaluarla de forma indirecta. Así, es conocido que la presencia de sales en una solución da lugar a una disminución de su punto de congelación. Este descenso crioscópico es una magnitud física que depende de la concentración de solutos disueltos. Actualmente, está admitido que el valor de descenso crioscópico del plasma, al igual que el de una solución de cloruro sódico al 0,9 % p/v, es igual a $-0,52^{\circ}\text{C}$ con respecto al agua. Los valores correspondientes a otras disoluciones pueden extraerse de ciertas tablas o calcularse mediante las leyes de Raoult. Según la ley de Raoult, la disminución del punto de congelación se puede expresar como:

$$\Delta t = -K \cdot (C/M) = -K \cdot m \quad [3.2]$$

donde Δt , es la variación del punto de congelación; K , la constante dependiente del disolvente, que para el agua es $18,6^{\circ}\text{C mol}/100\text{ g disolvente}$; C , la concentración en gramos de soluto por 100 g de disolvente, y M , el peso molecular de la sustancia disuelta.

Esta expresión matemática es únicamente válida mientras no haya disociación de las moléculas de la solución. Para las disoluciones de electrolitos hace falta introducir un nuevo factor, el coeficiente de disociación i . En ese caso la ecuación 3.2 queda como sigue:

$$\Delta t = -K \cdot i \cdot (C/M) = -K \cdot i \cdot m \quad [3.3]$$

Para una solución diluida de cloruro sódico, la disociación es total y, por lo tanto, el valor de i es igual a 2. Sin embargo, a concentración isotónica, la disociación no es completa y el valor de i es 1,85. Además, como unidades de concentración se suelen utilizar el osmol y el miliosmol, que expresan la relación peso/peso entre las partículas disueltas (osmóticamente activas) y el disolvente. En el caso de una solución de un no-electrolito ($i = 1$), la osmolalidad coincidirá con la molalidad. Si el soluto es un electrolito (i distinto de la unidad), la osmolalidad equivaldrá a la molalidad multiplicada por el coeficiente de disociación del mismo. Esto sólo será cierto si no se producen interacciones entre soluto y disolvente (como es el caso de una solvatación, por ejemplo).

B) Ajuste de la isotonía de preparados inyectables

Para ajustar la isotonía de los preparados inyectables, se puede seguir alguno de los cuatro métodos descritos a continuación.

1. Método basado en la determinación de la concentración molecular

Ya se ha descrito que el descenso crioscópico del plasma es de $0,52^{\circ}\text{C}$, y que una solución acuosa que contenga un osmol por kg presentará un descenso crioscópico de $1,86^{\circ}\text{C}$. En consecuencia, aplicando la ecuación 3.2, la osmolalidad del plasma será:

$$m = (0,52/1,86) = 0,281 \text{ osmol/kg disolvente}$$

Para soluciones diluidas se puede hablar de osmoles/litro u osmoles/100 mL y, por lo tanto, la concentración osmolar de la sangre será de 0,028 osmoles/100 mL. En el caso de que la osmolaridad de nuestra preparación sea inferior a ese valor,

deberán añadirse los osmoles necesarios de un agente isotonzante, generalmente cloruro sódico o glucosa, para obtener una formulación isoosmótica con la sangre o plasma.

a) Caso de sustancias no ionizables

La presión osmótica del plasma puede también venir definida por:

$$P_{\text{plasma}} = C_{\text{plasma}} R T \quad [3.4]$$

donde C_{plasma} es la concentración osmolar del plasma.

Igualmente, la presión osmótica del preparado inyectable será:

$$P_{\text{inyectable}} = C_{\text{inyectable}} R T \quad [3.5]$$

donde $C_{\text{inyectable}}$ es la concentración osmolar del preparado inyectable.

Si las dos presiones han de ser iguales ($P_{\text{inyectable}} = P_{\text{plasma}}$), las concentraciones osmolares también y entonces la concentración del preparado debe ser:

$$C_{\text{inyectable}} = (\text{masa/volumen})(1/\text{peso molecular}) = 0,028 \text{ osmoles/100 mL} \quad [3.6]$$

Y si consideramos el volumen de la preparación como 100 mL, la ecuación 3.6 queda:

$$C_{\text{inyectable}} = (\text{masa/peso molecular}) = 0,028 \quad [3.7]$$

EJEMPLO 3.1

Calcular la cantidad de glucosa que será necesaria para isotonzar 1 litro de agua. Sabiendo que nuestra solución debe presentar una osmolalidad similar a la del plasma (0,028 osmoles/100 mL) y que el único componente es una sustancia no ionizable, la cantidad de glucosa para 100 mL se deducirá de la ecuación 3.7:

$$C_{\text{plasma}} = C_{\text{inyectable}} = (\text{masa/peso molecular})$$

$$0,028 = (\text{masa}/180)$$

La cantidad de glucosa que hay que añadir a 100 mL de agua es 5 g. Para un litro de preparación: 50 g glucosa/litro.

b) Caso de sustancias ionizables

Para las sustancias ionizables es necesario introducir el coeficiente de disociación (i). Entonces, la cantidad de cada sustancia ionizable se calculará por la expresión:

$$C_{\text{inyectable}} = (\text{masa/volumen})(i/\text{peso molecular}) = 0,028 \text{ osmoles/100 mL} \quad [3.8]$$

Para 100 mL de preparación la ecuación 3.8 queda:

$$C_{\text{inyectable}} = (\text{masa/Peso molecular}) i = 0,028 \quad [3.9]$$

EJEMPLO 3.2

Calcular la cantidad de cloruro sódico que será necesaria para isotonzar 1 litro de agua. El coeficiente de disociación de una solución isotónica de cloruro sódico es 1,85. Aplicando la ecuación 3.9 la cantidad de NaCl a añadir a 100 mL será:

$$0,028 = (\text{masa}/58,5) \times 1,85$$

La cantidad de NaCl para un volumen de 100 mL es 0,882 g. Lógicamente, en el ejemplo, habrá que añadir 8,82 g de NaCl por litro.

En la práctica se toma el valor de 0,9 g de cloruro sódico por 100 mL. Si no se hubiese conocido el factor de disociación, hubiera sido posible considerar que la sal se disocia completamente y utilizar el valor de i igual a 2. El resultado en ese caso hubiera sido de 0,82% p/v, cifra que está dentro de los límites aceptables.

Por otra parte, como la presión osmótica tiene la propiedad aditiva, en caso de preparaciones de varios componentes la presión osmótica del inyectable será la suma de las presiones ejercidas por cada uno de los componentes.

EJEMPLO 3.3

¿Qué cantidad de cloruro sódico es necesario emplear para isotonzar la fórmula siguiente?:

— Cloruro potásico	14 mg
— Solución de lactato sódico 5% p/v	5 mL
— Cloruro sódico	c.s.
— Agua p.p.i.	c.s.p. 100 mL

Datos: Lactato sódico: peso molecular = 112,1; $i = 1,7$. Cloruro potásico: peso molecular = 74,6; $i = 1,9$. Cloruro sódico: peso molecular = 58,5; $i = 1,85$.

5 mL de solución de lactato sódico al 5% p/v equivalen a 0,25 g en 100 mL; aplicando la propiedad aditiva de la presión osmótica y la ecuación 3.9 (ya que todos los componentes son ionizables), se tiene que:

$$(0,014/74,6) 1,9 + (0,25/112,1) 1,7 + (X \text{ g NaCl}/58,5) 1,85 = 0,028$$

$$X = 0,754 \text{ g NaCl}/100 \text{ mL}$$

2. Método basado en el descenso crioscópico

Según la ley de Lumière-Chevrotier la cantidad de sustancia necesaria para isotonzar una solución hipotónica puede deducirse de la siguiente fórmula:

$$X = [0,52 - (\Delta T)_1] / (\Delta T)_2 \quad [3.10]$$

donde X , es el peso de la sustancia isotonzante que se debe añadir a 100 mL de solución hipotónica; $(\Delta T)_1$, el descenso crioscópico de la solución inyectable respecto al agua (si la formulación es de varios componentes, este descenso corresponde a la suma de los producidos por cada una de las sustancias), y $(\Delta T)_2$, el descenso crioscópico de la sustancia que hay que añadir para isotonzar el preparado hipotónico.

Lógicamente, el descenso crioscópico final del preparado inyectable (ΔT) ha de ser:

$$(\Delta T) = (\Delta T)_1 + (\Delta T)_2 = 0,52 \text{ }^\circ\text{C} \quad [3.11]$$

Para la realización de los cálculos siempre se han de utilizar los valores de descenso crioscópico producidos por soluciones del componente considerado al 1% p/v.

EJEMPLO 3.4

Calcular la cantidad en mg de cada componente de la formulación siguiente:

–Penicilina G potásica	300.000 u.i.
–Citrato sódico	c.s.p. isotonzar
–Agua p.p.i.	c.s.p. 5 mL

Datos: 1 u.i. de penicilina G sódica corresponde a 0,6 µg; (ΔT) al 1% p/v de la penicilina G sódica = 0,10 °C; (ΔT) al 1% p/v del citrato sódico = 0,17 °C.

La cantidad de penicilina G sódica (expresada en g) en el preparado será:

$$300.000 \text{ u.i.} \times 0,6 \cdot 10^{-6} \text{ g} = 0,18 \text{ g penicilina G sódica}$$

La concentración de penicilina G sódica (expresado en % p/v) será:

$$C = (0,18 \text{ g}/5 \text{ mL}) \times 100 \text{ mL} = 3,6\% \text{ p/v}$$

La cantidad de citrato sódico necesaria para isotonzar 100 mL, aplicando la ecuación 3.10, será:

$$X = [0,52 \text{ }^\circ\text{C} - (0,10 \text{ }^\circ\text{C} \times 3,6\%)/0,17 \text{ }^\circ\text{C}] = 0,94 \text{ g}/100 \text{ mL}$$

Lógicamente, para un volumen de 5 mL, se obtiene que

$$(0,94/100) \times 5 \text{ mL} = 0,047 \text{ g de citrato sódico}$$

3. Método basado en el equivalente isotónico en cloruro sódico

Como ya se ha dicho, se considera como solución isotónica patrón aquella que contiene 9 g de NaCl por litro de agua. A partir de este concepto se utiliza el llamado “equivalente en cloruro sódico” (EI) como método de ajuste de la osmolaridad de los preparados inyectables. Este equivalente se refiere al peso de cloruro sódico que equivale a 1 gramo de la sustancia considerada en cuanto a su comportamiento crioscópico (que tiene el mismo efecto osmótico). Lógicamente, si se tiene un preparado cuyo equivalente en cloruro sódico es inferior a 0,9%, habrá que añadir un agente isotonzante para que el preparado sea isoosmótico.

EJEMPLO 3.5

Se han preparado viales con 175 mg de clorhidrato de tetraciclina (equivalente isotónico en cloruro sódico = 0,14), 24,5 mg de cloruro de magnesio (EI = 0,48) y 44 mg de ácido ascórbico (EI = 0,18). Calcular en qué volumen de agua p.p.i. será necesario disolver el contenido de cada vial, para que el preparado inyectable sea isoosmótico.

Con esas cantidades de cada componente el equivalente isotónico en cloruro sódico será:

$$(0,175 \text{ g} \times 0,14) + (0,0245 \text{ g} \times 0,48) + (0,044 \text{ g} \times 0,18) =$$

$$0,044 \text{ mg equivalentes en NaCl}$$

Sabiendo que una solución de NaCl es isotónica cuando contiene 0,9 g en 100 mL, para una cantidad de 0,044 g el volumen de agua para inyectables a utilizar será:

$$(0,9/100) = (0,044/X)$$

luego

$$X = 4,9 \text{ mL de agua p.p.i.}$$

4. Método de la dilución

Otro posible método sería el que consiste en calcular la cantidad de agua en la que hay que disolver la sustancia en cuestión para obtener una solución isoosmótica. Esta solución se completa con solución isotónica, del producto isotonizante que se desee, hasta el volumen final correspondiente. Para muchos principios activos estos volúmenes de agua se dan en las tablas de Pedersen-Bjeergaard.

C) Control de la isotonía

Generalmente, el ensayo para controlar la isotonía de los preparados inyectables se realiza poniendo en contacto las soluciones preparadas con eritrocitos humanos. Los dos métodos más utilizados son el del estudio hemolítico y el del hematocrito.

1. Método del estudio hemolítico

En este caso la solución que se va a estudiar se mezcla con sangre humana desfibrilada. Tras un período de contacto suficiente, la mezcla se centrifuga y el color del sobrenadante se mide en un colorímetro. La coloración es función del grado de hemólisis. Como patrones se utiliza una gama obtenida con la misma sangre mezclada con soluciones acuosas de cloruro sódico de concentraciones comprendidas entre 3,2% p/v y 5,2% p/v.

Aunque la hemólisis puede ser debida a la hipotonía del preparado, también hay otros factores que pueden influir fuertemente en ese fenómeno de lisis, como el pH o los componentes de la formulación (principio activo, conservadores, etc.). Por eso, este método, más que detectar si la solución es isoosmótica o no, permite deducir si el preparado inyectable es o no compatible con la sangre humana.

2. Método del hematocrito

Consiste en determinar el volumen globular de los eritrocitos en condiciones determinadas. En este caso, tras la incubación entre los glóbulos rojos y la solución inyectable se mide el volumen ocupado por los hematíes. Si el volumen ocupado por los eritrocitos aumenta en relación a un control, la solución preparada es hipotónica. Si el volumen disminuye, la solución será hipertónica.

3.3.4. Esterilización

Las preparaciones para uso parenteral se elaboran mediante algún procedimiento que asegure su esterilidad y que evite, en la medida de lo posible, la pre-

sencia de agentes contaminantes y de pirógenos, así como el crecimiento de microorganismos.

Se tiende a esterilizar el producto fabricado en el recipiente definitivo, excepto cuando aquél no pueda ser sometido al correspondiente tratamiento en dicho recipiente. Entonces, cada componente de la formulación se esterilizará por separado y la elaboración del preparado se hará en condiciones que eviten la contaminación microbiana. Además, se recomienda observar ciertas precauciones a la hora de elaborar preparaciones estériles:

- Control riguroso de las condiciones de trabajo, tratando de evitar la introducción y el desarrollo de microorganismos.
- El nivel de contaminación microbiana de las materias primas, del equipo y de todo el material utilizado ha de ser mínimo antes del proceso de esterilización.
- Efectuar controles de presencia de microorganismos en las materias primas.
- Validar cada proceso concreto de esterilización.

También es cierto que no existe ningún procedimiento universal de esterilización para todas las sustancias (principios activos, excipientes), disolventes, materiales plásticos, vidrio, caucho, etc. Hoy en día, hay suficientes técnicas de esterilización como para poder decir que todas ellas se complementan. La elección de un método de esterilización se hará en función de la cantidad y el tipo de contaminación que sufre el material, así como de su estabilidad frente a la temperatura, la radiación o los agentes químicos esterilizantes.

En la práctica, para las diferentes formulaciones destinadas a la vía parenteral hay cinco métodos de esterilización posibles: por calor húmedo, por calor seco, por óxido de etileno, por radiaciones y mediante filtración esterilizante.

Los métodos de esterilización por calor, gas y radiaciones son métodos destructivos de los microorganismos, es decir, ejercen una acción letal sobre los gérmenes. Sin embargo, la filtración no destruye los gérmenes sino que los separa físicamente del preparado. En el caso de preparaciones inyectables líquidas, la técnica más utilizada es la esterilización por calor húmedo. Para las preparaciones líquidas termolábiles se suele preferir la filtración esterilizante, seguida de un envasado aséptico. En este caso, la adición de un conservante antimicrobiano suele resultar útil. Finalmente, las preparaciones inyectables sólidas (pólvos para uso parenteral) suelen prepararse asepticamente en ampollas o viales estériles.

A) Procesos de esterilización por calor

La esterilización por calor de preparados inyectables incluye dos procedimientos distintos: la esterilización por calor húmedo y la esterilización por calor seco. La

sensibilidad de los microorganismos al tratamiento térmico está en función de los siguientes aspectos:

- La especie microbiana y su estado vegetativo o esporulado.
- La duración del tratamiento.
- El número inicial de gérmenes presentes.
- La relación temperatura/tiempo.
- El medio en el que se encuentran los gérmenes.

Considerando que la mortalidad de los microorganismos sometidos a un proceso letal térmico se produce a velocidad uniforme en el tiempo, la ecuación que rige el proceso puede escribirse como sigue:

$$(N_t/N_o) = e^{-Kt} \quad [3.12]$$

donde N_t es el número de microorganismos vivos al final del proceso de esterilización (a tiempo t); N_o , el número de microorganismos vivos antes de comenzar el proceso de esterilización (a tiempo 0); t , el tiempo del proceso de esterilización, y K , la constante de destrucción dependiente de la temperatura.

Obteniendo logaritmos neperianos la ecuación queda:

$$\ln (N_t/N_o) = -Kt \quad [3.13]$$

de donde, despejando t y pasando a logaritmos decimales:

$$t = (2,303/K) \log (N_o/N_t) \quad [3.14]$$

Si se representa ahora en ordenadas la fracción de microorganismos que sobreviven y en abscisas los tiempos, se obtendrá una recta de pendiente negativa (figura 3.3).

Si se aumenta el tiempo de aplicación del proceso esterilizante, se concluye, siguiendo la recta de supervivencia, que habrá un momento en que existirá menos de un organismo viable, aunque siempre más que 0 (cuando el $\log N_o/N_t = -3$, el número de organismos sobrevivientes es 0,001). Teóricamente, esto significa que la esterilización completa no se consigue nunca, de ahí que parezca más lógico hablar de posibilidad de supervivencia.

Cada especie microbiana tiene una característica de esterilización que se denomina “parámetro D ” y que es la medida de su resistencia a la destrucción térmica. Este valor D (también denominado “tiempo de reducción decimal”) se define como el tiempo necesario para destruir el 90% de las esporas o células vegetativas de un microorganismo.

Según la figura 3.3, para reducir a una décima parte la población microbiana ésta debe descender desde un valor hipotético 100 (N_o) hasta otro valor 10 (N_t) y el parámetro D se deduce de la ecuación 3.14 y se expresa como:

$$D = 2,303/K \quad [3.15]$$

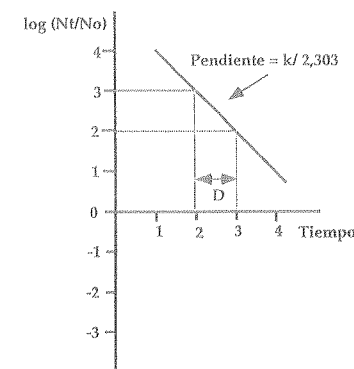


FIGURA 3.3. Supervivencia de microorganismos en función del tiempo.

Naturalmente, cuanto mayor sea D , mayor será la resistencia del germen al proceso esterilizante utilizado. Además, existe una clara relación entre el parámetro D y la temperatura absoluta, de manera que el logaritmo decimal de D disminuye linealmente al aumentar la temperatura absoluta (figura 3.4). Desde esta representación, que muestra la resistencia térmica de un determinado microorganismo, se puede calcular el parámetro Z , característico de la esterilización por calor. Este se define como el incremento de temperatura necesario para disminuir el tiempo de reducción decimal (D) a la décima parte. Valores elevados de Z indican que los gérmenes son muy termorresistentes. En la práctica, se aplica habitualmente como referencia el valor $Z = 10^\circ\text{C}$, que corresponde a los valores experimentales hallados para el *Bacillus stearothermophilus*.

Finalmente, también existe la posibilidad de determinar la letalidad total de un proceso o parámetro F , que da una idea de la eficacia del tratamiento térmico para un germen de valor D conocido. El parámetro F es el tiempo en minutos, a una temperatura determinada, que es necesario para destruir un número determinado de microorganismos presentes en una suspensión de esporas. Este parámetro F se puede calcular tras el recuento del número de gérmenes vivos antes y después del tratamiento, según la siguiente expresión matemática:

$$F = D (\log N_o - \log N_t) \quad [3.16]$$

La Farmacopea Europea proporciona como método estándar para esterilización en autoclave el calentamiento a 121°C durante 15 minutos. Es posible calcular el tiempo mínimo de esterilización a esa temperatura mediante la ecuación 3.16, y aplicando el valor experimental de D para la cepa de *Bacillus stearothermophilus*.

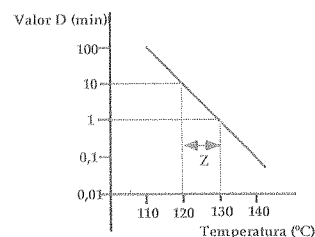


FIGURA 3.4. Curva de resistencia térmica. Cálculo del parámetro Z.

EJEMPLO 3.6

Se quiere esterilizar un lote de inyectables del que se sabe que su contaminación inicial es de 100 colonias por recipiente. Si la contaminación final por recipiente ha de ser de 10^{-6} colonias, ¿cuál será el tiempo mínimo de esterilización en autoclave a 121 °C?

Datos: D a 121 °C del *Bacillus stearotherophilus* = 1,5 minutos.

La solución es:

$$F = 1,5 (\log 100 - \log 10^{-6}) = 1,5 (2 - (-6)) = 12 \text{ minutos}$$

En el ejemplo 3.6, el tiempo mínimo aplicable a la solución de referencia sería 12 minutos a 121 °C. Para productos termoestables (equipos de filtración y otros materiales) se exceden normalmente las condiciones requeridas por la definición de esterilidad para proporcionar un amplio margen de seguridad.

Otro factor que influye notablemente en el proceso de esterilización por calor es la naturaleza del medio. En general, se puede afirmar que en medios secos los gérmenes son mucho más difíciles de destruir que en medios húmedos. Además, algunos principios activos poseen un poder bactericida que no se pone de manifiesto en frío, pero que aparece en el proceso de calentamiento. Esto sucede con el carbonato ácido de sodio y con el salicilato sódico, que aumentan la eficacia de la esterilización por calor. Finalmente, el pH de la preparación también puede influir mucho en la eficacia del proceso. La destrucción de microorganismos es más fácil en medio ácido o alcalino que en medio neutro.

4. Esterilización por calor húmedo

El calor húmedo es más eficaz que el calor seco a igual temperatura, pues actúa destruyendo los microorganismos por coagulación de sus proteínas. El efecto de una temperatura de 120 °C en presencia de vapor de agua es igual a una de 170 °C en atmósfera seca.

Siempre que los principios activos, que puedan estar contenidos en los preparados inyectables y su material de acondicionamiento, resistan las condiciones de esterilización por calor húmedo se elige esta técnica por su rapidez y su precio competitivo. Además, el procedimiento está libre de residuos tóxicos y puede ser fácilmente monitorizado.

La esterilización por calor húmedo se realiza en autoclaves. Éstos utilizan el vapor de agua a presión, saturado y con exclusión del aire atmosférico. Generalmente, son recipientes cilíndricos de acero inoxidable en cuya parte inferior se deposita una determinada cantidad de agua que generará, por calentamiento, el vapor. El sistema de calefacción es eléctrico y calienta el conjunto. Durante la fase de calentamiento, las válvulas de escape de aire y vapor permanecerán abiertas hasta llegar a los 100 °C, cerrándose a continuación. Una vez terminada la esterilización, y cuando ya ha comenzado a enfriarse el aparato, se abrirán las válvulas para reducir la presión del autoclave y permitir eliminar el vapor de agua.

Generalmente, el tiempo de esterilización es función de la temperatura de vapor de agua. A 115 °C el proceso dura unos 30 minutos; a 120 °C, 20 minutos, y a 135 °C, sólo 3 minutos. Idealmente, en un autoclave la variación de la temperatura en función del tiempo se ajusta a una representación semejante a la de la figura 3.5. Para llevarla a cabo ordenadamente se puede definir la serie de tiempos siguiente:

- *Tiempo de calentamiento.* Es el intervalo que va desde la conexión del esterilizador hasta la subida del termómetro a la temperatura de esterilización exigida.
- *Tiempo de equilibrio.* Es el período que se extiende entre el alcance de la temperatura de esterilización en el termómetro y el calentamiento del material a temperatura de esterilización. Este parámetro depende del tipo de esterilizador y de la cantidad y naturaleza del material que se vaya a tratar. Se puede determinar experimentalmente mediante sondas de temperatura colocadas dentro o junto al material que se esteriliza.
- *Tiempo de destrucción.* Es el intervalo que se extiende desde el final del tiempo de equilibrio hasta la destrucción de todas las formas viables de microorganismos.
- *Tiempo de seguridad.* Constituye un incremento del tiempo de destrucción en un 50%.
- *Tiempo de actuación.* Constituye la suma de los tiempos de destrucción y de seguridad.
- *Tiempo de enfriamiento.* Abarca el intervalo que va desde la desconexión de la calefacción hasta la caída de la temperatura por debajo de 50 °C en el indicador termométrico.
- *Tiempo de esterilización.* Es la suma del de equilibrio y del de actuación.
- *Tiempo de servicio.* Es la suma de los tiempos de calentamiento, esterilización y enfriamiento.

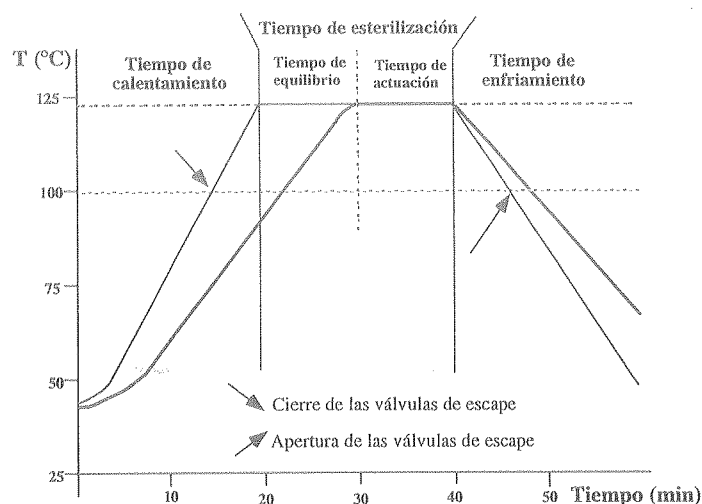


FIGURA 3.5. Representación ideal de la temperatura en función del tiempo de esterilización en un autoclave (el trazo grueso representa la temperatura del interior, y el fino, la del exterior de los recipientes).

2. Esterilización por calor seco

Este método es menos eficaz, ya que en este caso el mecanismo de destrucción de gérmenes se debe a un proceso de oxidación de los componentes celulares. En general, para una correcta esterilización por calor seco debe alcanzarse la temperatura de 180 °C durante 30 minutos, o 170 °C durante una hora, o bien 160 °C durante dos horas.

La esterilización por calor seco se utiliza preferentemente para material de vidrio (frascos, ampollas, viales...) y los aparatos más utilizados son:

- Estufas de aire circulante (para operaciones discontinuas).
- Túneles de aire circulante (para operaciones continuas).

B) Esterilización por óxido de etileno

El óxido de etileno es letal para los microorganismos porque reacciona con las moléculas proteicas, fundamentalmente con los grupos funcionales sulfidrido, hidroxilo y amino, bloqueando totalmente el metabolismo celular normal. La acción esterilizante es función de la temperatura, de la concentración de gas esterilizan-

te, de la humedad relativa de la atmósfera en que se realiza la esterilización y del tiempo de actuación.

La actividad de este gas aumenta con la temperatura, pero se suele trabajar entre 35 y 55 °C, lo que permite utilizarlo con productos termolábiles. La actividad del óxido de etileno también crece con la concentración; generalmente se utilizan cantidades comprendidas entre 400 y 1.000 mg/cm³. Por otro lado, la actividad está ligada también a la humedad, debiéndose trabajar entre 40 y 60% de humedad relativa. En cuanto al tiempo de actuación, éste depende de la naturaleza del producto que se va a esterilizar, normalmente entre 4 y 12 horas.

La esterilización con este gas se hará en compartimentos estancos, a modo de autoclaves, pudiéndose trabajarse tanto a presión atmosférica como en vacío. El óxido de etileno tiene un coeficiente de difusión alto, lo que le permite difundir en los materiales a esterilizar y después ser eliminado. Esta eliminación debe ser total, pues este gas es tóxico. Otro problema es que puede dar lugar a mezclas explosivas con el aire, por lo que se utiliza mezclado con dióxido de carbono o con derivados halogenados. Finalmente, este gas se ha utilizado también para esterilizar productos en polvo, como ciertos antibióticos que no reaccionan con el óxido de etileno.

C) Esterilización por radiaciones ionizantes

El proceso se caracteriza por la capacidad de actuar sobre algún elemento vital de la célula, fundamentalmente el ADN. Las radiaciones ionizan y excitan las moléculas, produciendo interacciones químicas con formación de radicales libres y producción de efectos mutágenos y letales. Se pueden utilizar dos tipos de radiaciones: electromagnéticas y corpusculares.

Las primeras son producidas por elementos radiactivos, siendo la fuente de rayos gamma utilizada para radioesterilización la producida por el ⁶⁰Co y ¹³⁷Cs. Estas radiaciones son muy penetrantes y conllevan un peligro para el operador. Las radiaciones corpusculares utilizadas en esterilización son haces de electrones de energía inferior a 10 MeV obtenidos por aceleradores de tipo electrostático. Son menos penetrantes que las anteriores y, por tanto, menos peligrosas para el operador.

Las ventajas de estas radiaciones radican fundamentalmente en su gran eficacia como germicidas a temperatura ambiente y en la posibilidad de poderlas aplicar a procesos continuos. Como inconvenientes están su elevado coste (tanto del equipo como de los controles que hay que realizar) y los efectos secundarios que pueden producir en el producto esterilizado (especialmente modificaciones orgánolépticas).

Durante el proceso de esterilización la dosis de radiación ha de ser controlada regularmente. Debe demostrarse que la dosis aplicada es eficaz y adecuada a

la naturaleza del producto que se desea esterilizar y su material de acondicionamiento.

D) Filtración esterilizante

Este es un proceso que separa físicamente los microorganismos del preparado, pero no los destruye. Este método de esterilización se aplica a todas las soluciones inyectables que no toleran la acción del calor. Debido a las características de este proceso de esterilización, los productos sometidos a él no están en su envase definitivo.

La filtración esterilizante solamente es un caso particular de la filtración y en ella se utilizan bien filtros en profundidad o filtros de membrana. En el primer caso, los microorganismos son separados principalmente por adsorción o por atracción electrostática. La naturaleza, la viscosidad y el flujo de líquido influyen sobre el fenómeno de retención. Tiene la ventaja de ser esterilizable y algunos son capaces de retener sustancias con actividad pirogénica. Sin embargo, este tipo de material tiene el inconveniente de ceder fibras o partículas al líquido filtrado, por lo que es necesario utilizar un segundo filtro que las retenga (generalmente, este segundo filtro suele ser de membrana).

Las membranas filtrantes son, en general, muy finas. Aquí los fenómenos de adsorción no tienen un papel importante. Los microorganismos son retenidos porque estos filtros actúan como pantallas o tamices que los retienen. Para la filtración esterilizante se utilizan membranas de tamaño de poro de 0,22 µm. Su mayor inconveniente es que se pueden colmatar rápidamente si la solución está muy contaminada. Para evitar este fenómeno y alargar la vida del filtro de membrana, se suele utilizar uno de profundidad como prefiltro.

El control de los filtros esterilizantes tiene que hacerse con mucha exactitud e incluye estudios de porosidad y caudal. La eficacia de filtración se puede comprobar con una suspensión de microorganismos vivos de pequeño tamaño. El utilizado como referencia es una cepa de *Pseudomonas diminuta*, que presenta un diámetro medio de 0,3 µm. El líquido filtrado no debe dar lugar a desarrollo microbiano en un medio de cultivo apropiado. También ha de ser comprobada la compatibilidad de la solución con los componentes del filtro.

Una vez que la solución haya pasado el filtro, será recogida y acondicionada en el envase definitivo, en condiciones asépticas. Para ello hay que observar las siguientes precauciones:

- Todo el material de filtración y acondicionamiento debe ser esterilizado antes de su uso.
- Se partirá de una solución lo más pobre posible en gérmenes. Está aconsejado para ello esterilizar cada uno de los componentes del preparado por

separado, preparar la solución de manera aséptica y añadir, como medida de precaución, un conservante bacteriostático.

- Se asegurará un flujo o caudal regular y se evitará cualquier sobrepresión, no se prolongará la filtración;
- Los filtros de membrana reutilizables se controlarán esporádicamente, pues su porosidad puede variar con el tiempo.

E) Manipulación aséptica. Zona estéril

La manipulación aséptica, o trabajo en zona estéril, se aplica a menudo para elaborar preparados que no soportarían la esterilización o que no pueden esterilizarse en el envase definitivo. Estas zonas estériles o salas limpias son de dimensiones muy diversas, desde vitrinas a salas enteras. Las dificultades para mantener un nivel alto de asepsia aumentan con el tamaño y la complejidad de la instalación.

Las salas limpias se clasifican por el grado de calidad del aire que circula en su interior. La norma más conocida a nivel internacional, y que clasifica las zonas estériles en función de su limpieza, es la *US Federal Standard 209*. Las clases definidas en ella se ordenan de 1 a 100.000 (cuadro 3.3). Cada clase de limpieza se caracteriza por una concentración máxima permisible de partículas de un tamaño límite dado por pie cúbico. Por otro lado, cada país ha desarrollado su norma particular; actualmente, la clase de limpieza 100 de los EE UU se corresponde a la clase E británica, a la clase 4.000 francesa, a la clase 3 alemana, etc.

CUADRO 3.3
Clasificación de los lugares de trabajo en función del número de partículas en el medio (según la norma US Federal Standard 209b).

CLASE	NÚMERO MÁXIMO DE PARTÍCULAS POR PIE CÚBICO DE AIRE	NÚMERO MÁXIMO DE PARTÍCULAS POR METRO CÚBICO DE AIRE
	> 0,5 µm	> 0,5 µm
100	100	4.000
1.000	1.000	40.000
10.000	10.000	400.000
100.000	100.000	4.000.000

Naturalmente, el elemento más importante de una zona estéril son los filtros que eliminan las partículas en suspensión. En cuanto a las posibles fuentes de generación de partículas, la más importante es el personal (cuadro 3.4).

CUADRO 3.4

Partículas de diámetro superior a 0,3 μm cedidas por el personal en función de su actividad

ACTIVIDAD	CANTIDAD DE PARTÍCULAS CEDIDAS POR MINUTO
Inmóvil	100.000
Movimiento de manos o cabeza	500.000
Movimiento de brazos y cuerpo	1.000.000
Levantarse y sentarse	2.500.000
Andar lentamente	5.000.000
Andar rápidamente	7.500.000
Apresurarse	10.000.000
Brincar	15.000.000 – 30.000.000

En las salas limpias se emplean tres calidades de filtros en los sistemas de circulación de aire:

- *Filtros de aire para polvo grueso*, utilizados como filtros previos para proteger de obstrucciones los elementos funcionales de las unidades de tratamiento de aire.
- *Filtros de aire para polvo fino*, también denominados “intermedios”, utilizados para proteger los conductos de impulsión.
- *Filtros HEPA* (filtro de aire de gran eficacia para las partículas) o los *ULPA* (filtros de aire de penetración ultra-baja), que son aún mejores, usados como filtros finales y responsables de que se alcance el nivel de limpieza de aire requerido en la sala blanca.

Los filtros absolutos, o HEPA, son, generalmente, filtros de fibra de vidrio en placas plegadas en acordeón para aumentar su eficacia. Estos han de ser rigurosamente controlados, pues de ellos depende que se alcance el nivel de limpieza del aire requerido para el proceso o fabricación que va a tener lugar dentro de la zona estéril. Generalmente, se utiliza para ello el test DDP (también llamado “del dioctilftalato”). Consiste en producir, en determinadas condiciones, partículas de humo de DDP de un diámetro de 0,3 μm aproximadamente. Los filtros absolutos más corrientes deben tener una eficacia superior al 99,97 % para las partículas de 0,3 μm .

La manipulación y el acondicionamiento de productos, en los que se deba mantener la esterilidad, se realiza en un lugar de trabajo de clase 100, como una cabina de flujo laminar (figura 3.6), ubicado dentro de una zona que puede corresponder a una sala estéril de clase 100 o superior y con circulación de aire vertical (figura 3.7a), horizontal o mixto (Figura 3.7b).

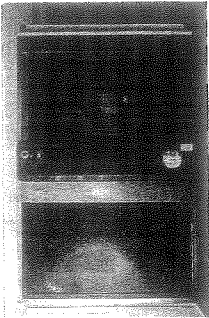


FIGURA 3.6. Cabina de flujo laminar vertical.

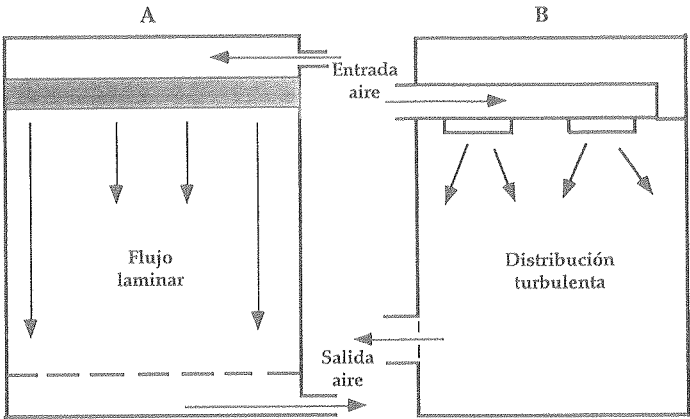


FIGURA 3.7. Esquema de salas con circulación de aire vertical en régimen laminar (A) y flujo mixto o turbulento en todas direcciones (B).

F) Control de esterilidad

El control del proceso de esterilización se realiza mediante indicadores de tipo biológico o químico. Los controles o indicadores biológicos son dispositivos inoculados con esporas de microorganismos especialmente resistentes al tratamiento esterilizante escogido y calibrados para detectar los fallos en los parámetros de esterilización a los que se está sometiendo el producto. Su función principal es controlar la homogeneidad de la operación en las distintas zonas de carga, y se colo-

cañ en el interior del esterilizador en puntos internos del producto, donde se supone que es más difícil que se produzca la esterilización. Estos indicadores biológicos se presentan en forma de tiras de papel inoculadas o en ampollas que contienen el microorganismo y su medio de cultivo.

En caso de la esterilización por calor los microorganismos utilizados como indicadores biológicos son el *Bacillus stearothermophilus*, para esterilización por calor húmedo, y el *Bacillus subtilis*, para esterilización por calor seco.

Para esterilización por radiaciones ionizantes se utilizan esporas de *Bacillus pumilus* para pequeñas dosis de radiación (2,5 Mrad) o *Bacillus cereus* o *Bacillus sphaericus* para dosis mayores. Finalmente, dado que la esterilización por óxido de etileno no permite controlar el proceso con facilidad, la eficacia ha de ser monitorizada a determinados tiempos, usando indicadores biológicos de *Bacillus subtilis* o *Bacillus stearothermophilus*.

Los controles químicos son ampollas que contienen una sustancia de punto de fusión definido y una pequeña cantidad de colorante. La fusión del producto se detecta fácilmente por la coloración que toma al mezclarse con el colorante. Las sustancias más utilizadas son el benzonaftol (110 °C), la antipirina (114 °C), el ácido benzoico (121 °C) y la fenacetina (135 °C). Este tipo de control tiene un inconveniente importante: no permite detectar si la temperatura se ha mantenido el tiempo fijado para lograr la esterilización del material. Dentro de los controles químicos hay indicadores consistentes en tiras de papel o cartón, impresas con un colorante o tinta especial que tiene la propiedad de cambiar de color cuando se alcanza la temperatura.

En cuanto a los ensayos de esterilidad en el producto final las farmacopeas dan indicaciones sobre:

- El muestreo para ensayo de un lote.
- La cantidad de preparado que se ha de tomar como muestra.
- El medio de cultivo para microorganismos aerobios, anaerobios y levaduras.
- Las modalidades del ensayo en función del tipo de preparado.
- El control de eficacia de los medios nutrientes en presencia de la preparación que se va a estudiar.

Los ensayos de esterilidad se han de realizar en unas condiciones que excluyan todo riesgo de contaminación accidental del producto en el curso del ensayo. Esta manipulación se lleva a cabo en campana de flujo laminar. El ensayo de esterilidad del producto final puede realizarse por técnicas de filtración y/o de siembra en medios de cultivo.

1. Técnica de filtración a través de membrana

Este ensayo está indicado fundamentalmente para los preparados de gran volumen, aunque se puede utilizar para soluciones acuosas filtrables, preparados de

naturaleza oleosa, preparaciones con bajo contenido en alcohol y preparaciones miscibles o solubles en disolventes acuosos y oleosos que no tengan efecto antimicrobiano en las condiciones del ensayo. Siempre que sea posible, se utilizará el contenido íntegro del recipiente y, en caso de precisar una dilución, se utilizará un diluyente estéril adecuado (solución neutra de peptona al 0,1 % m/v). Cuando el contenido de un recipiente no sea suficiente, se utilizará el de dos o más (cuadro 3.5).

2. Técnica de siembra en medio de cultivo

Los controles se realizarán en condiciones estériles y han de estar especialmente diseñados para evitar la contaminación microbiana del material a ensayar. Además, se tomarán las medidas que aseguren la ausencia de contaminación. La toma de muestras de cada lote estará en función del tamaño (cuadro 3.6). La cantidad de medio de cultivo será siempre la que garantice que las propiedades nutritivas no sean afectadas por la adición del producto en estudio. Además, para asegurar la distribución homogénea y eliminar la posible actividad antibacteriana, el producto en estudio será transferido adecuadamente. Si se trata de aceites se puede añadir un tensioactivo al medio de cultivo (generalmente se prefiere polisorbato 80 a concentración comprendida entre 0,5 y 1 % p/v).

CUADRO 3.5

Toma de muestras para los ensayos de esterilidad (según la Farmacopea Internacional)

NÚMERO DE ENVASES POR LOTE	NÚMERO MÍNIMO DE MUESTRAS A EXAMINAR
Inferior a 100 unidades	10% o 4 unidades (el que sea mayor)
Entre 100 y 500 unidades	10 envases
Superior a 500 unidades	2% o 20 unidades (el que sea menor)

La búsqueda de contaminantes bacterianos y fúngicos se efectúa en una misma muestra del producto que se va a ensayar. Normalmente, una vez realizada la siembra, la incubación es de siete días a 30-35 °C en caso de bacterias, o a 20-25 °C para hongos. Se considera contaminación negativa cuando no hay crecimiento bacteriano. En casos de duda se repetirá el ensayo con el mismo número de unidades. Si después de este nuevo ensayo se mantiene la duda, se podrá repetir con el doble número de unidades. Si en este tercer ensayo el crecimiento es negativo, se aceptará el lote, y si hay dudas se deshecha por considerar el ensayo positivo o el lote contaminado.

CUADRO 3.6
Cantidad de muestra a ensayar en función de las características del lote fabricado
(Farmacopea Internacional)

LÍQUIDOS		SÓLIDOS	
Volumen por envase	Toma de muestra	Cantidad por envase	Toma de muestra
< 1 mL	Entero	< 50 mg	Entero
1-4 mL	50% del contenido	50-200 mg	50% del contenido
4-20 mL	2 mL	> 200 mg	100 mg
> 20 mL	10% del contenido		

3.3.5. Pirógenos

Las preparaciones de uso parenteral deben elaborarse por procedimientos que eviten la presencia de pirógenos; es decir, de sustancias que, una vez inyectadas por vía parenteral, sean capaces de provocar un proceso febril en el paciente.

La presencia de pirógenos en un preparado inyectable puede dar reacciones febriles, acompañadas de escalofríos, aceleración del pulso, disnea, cefaleas y mialgias. Estos cuadros pueden ser más o menos intensos y puede llegarse incluso a la muerte. Hay que tener presente que, en ocasiones, las preparaciones inyectables se administran a enfermos con equilibrios fisiológicos muy precarios.

No fue hasta 1876 que Burdon-Sanderson utilizó por primera vez el término “pirógeno” para designar toda sustancia productora de fiebre. Unos noventa años más tarde, Seibert estableció la relación entre la fiebre y las sustancias de origen bacteriano.

A) Origen y naturaleza de los pirógenos

Entre los pirógenos se encuentran sustancias tanto endógenas como exógenas, de naturaleza mineral, biológica y química. Entre las sustancias pirógenas endógenas están las hormonas tiroideas, las citoquinas y la adrenalina. Como sustancias pirógenas exógenas se han descrito ciertos principios activos (tales como la anfotericina B, la atropina, la vancomicina y el azul de metileno), adyuvantes (EDTA), partículas de sílice y los procedentes de microorganismos, como bacterias gramnegativas y grampositivas, levaduras y virus. Sin embargo, se ha visto que la mayor parte de los accidentes pirogénicos debidos al tratamiento por vía intravenosa eran causados por endotoxinas de bacterias gramnegativas. Estas sustancias son las responsables de la fiebre en el curso de muchas infecciones bacterianas y se trata de los lipopolisacáridos (LPS) de la pared de las bacterias gramnegativas. Las endotoxinas bacterianas actúan a dos niveles: directamente como pirógeno

endógeno, ejerciendo su acción sobre el hipotálamo, y por inducción de la síntesis de interleuquinas por las células del paciente.

Los pirógenos son a menudo termoestables y resisten la esterilización en autoclave; pasan a través de la mayoría de los filtros, aunque pueden ser retenidos por filtros de profundidad y por sustancias adsorbentes. Los pirógenos actúan a dosis muy bajas, del orden del microgramo. Todos los animales no tienen la misma sensibilidad. En el conejo es grande, aunque inferior a la del hombre. En el ser humano, al inyectar una solución con pirógenos, hay un tiempo de latencia de una hora (± 15 minutos) antes de que aparezca un pico febril. En el conejo el tiempo de latencia es más corto y pueden aparecer dos o más picos febriles.

B) Precauciones para evitar los pirógenos

Durante la preparación de inyectables, los pirógenos pueden ser incorporados a la formulación por el disolvente (generalmente agua), por las sustancias disueltas (principio activo y adyuvantes) y por el material.

Para evitar la incorporación de pirógenos a través del agua que se va a utilizar en el inyectable, se aconseja seguir las siguientes pautas:

- No almacenar el agua innecesariamente.
- Conservarla en condiciones que eviten el desarrollo de microorganismos.
- Evitar en el diseño de canalizaciones y depósitos los puntos en que puedan producirse estancamientos.
- Limpiar regular y rigurosamente todas las canalizaciones con soluciones antisépticas o vapor sobrecalentado.

Por otro lado, resulta relativamente fácil conseguir productos químicos de síntesis libres de pirógenos, pero esto es mucho más difícil en el caso de los de origen biológico. En estos últimos, así como para la glucosa y los aminoácidos, se recomiendan ensayos para comprobar la ausencia de pirógenos. Finalmente, en lo que se refiere al material, se recomienda lavar los recipientes de vidrio con ácidos o bases y seguidamente enjuagarlos con agua apirogénica. Para mayor seguridad se puede realizar un calentamiento durante un tiempo prolongado, a temperaturas superiores a 200 °C.

C) Procedimientos para eliminar los pirógenos

Los métodos utilizados para despirogenar preparaciones inyectables son muchos y variados, aunque no hay uno que sea universal. Todos los procedimientos tienen un interés limitado, ya que no son aplicables a preparaciones ya dosificadas en sus recipientes definitivos. Tras el acondicionamiento y esterilización, un lote declarado pirógeno no es recuperable. A continuación se describen brevemente algunos de los métodos más utilizados.

1. Adsorción sobre carbón activo

Se basa en la capacidad del carbón activo de adsorber físicamente la endotoxina. El carbón se añade a la solución, se agita y, finalmente, se elimina por filtración o sedimentación. Uno de los mayores inconvenientes de esta técnica es la gran afinidad del carbón activo por las moléculas no ionizadas de compuestos con alto peso molecular.

2. Tratamiento con agentes oxidantes

Se utiliza agua oxigenada e hipoclorito de sodio, agentes fáciles de manipular y eliminar. No son adecuados para tratar sustancias y materiales sensibles a la oxidación.

3. Filtración

Los pirógenos pueden ser retenidos por filtros de profundidad, aunque es mejor utilizar membranas de ultrafiltración, que separan las grandes moléculas orgánicas. Para ello se utilizan membranas que se clasifican por el límite de peso molecular nominal excluido (LPMNE) y de porosidad comprendida entre 0,2 y 0,002 μm . La unidad básica es el LPS, que tiene un peso molecular de aproximadamente 144 daltons, pero que puede ser eliminado de la solución con filtros de LPMNE 10.000. Sin embargo, cuando se utilizan soluciones acuosas con cantidades normales de endotoxinas (10^{-6} a 10^{-5} g/mL) se prefieren las membranas de LPMNE 100.000. La presencia de tensioactivos o agentes quelantes en la solución reduce mucho la agregación del LPS, con lo que se hace necesario utilizar membranas de LPMNE mucho más pequeño.

4. Calentamiento en medio ácido o alcalino

El tratamiento con soluciones de HCl 0,1 N, durante 30 minutos a 100 °C, inactiva los LPS por un proceso hidrolítico. En medio básico se produce la saponificación del ácido graso del lipopolisacárido y puede utilizarse solución de NaOH 0,1 N en etanol al 95% o en dimetilsulfóxido al 80%.

5. Calor seco

Es el procedimiento de elección para la inactivación de los pirógenos en caso de ampollas y envases de vidrio, equipos metálicos y productos químicos termoestables. Se aplica a temperaturas superiores a 250 °C durante media hora.

6. Otros métodos

Entre ellos cabe citar la destilación, la ósmosis inversa y algunas técnicas cromatográficas.

D) Control de pirógenos

Existen diversos métodos para determinar la existencia de pirógenos en preparados parenterales. Según las farmacopeas europea y francesa, la búsqueda de sustancias con actividad pirogénica se puede hacer por dos técnicas distintas:

- La medida del aumento de la temperatura en el conejo, tras la administración intravenosa de la solución que se desea controlar.
- El método de coagulación del lisado de amebocitos de *Limulus polyphenus* (método LAL) por las endotoxinas.

1. Método de la medida del aumento de temperatura en conejos

Es el método universalmente reconocido para el control de pirógenos. En este ensayo se mide la respuesta febril al administrar al animal por vía intravenosa una cantidad del preparado inyectable. El animal utilizado es el conejo, puesto que es muy sensible a los pirógenos; sin embargo, tiene el inconveniente de ser un animal muy sensible también a cualquier variación de temperatura, lo que hace que el ensayo resulte delicado.

Para el mismo, se eligen animales machos o hembras que pesen al menos 1,5 kg y que hayan sido previamente mantenidos y controlados al menos una semana en cajas individuales. Se comprueba que los animales presenten una sensibilidad normal frente a los pirógenos al inyectarles una cantidad conocida de solución pirogénica adecuada, y los que no hayan reaccionado no serán aptos para el ensayo.

Para medir la temperatura las farmacopeas recomiendan termómetros adaptados a la anatomía del animal o sondas termoelectricas de alta precisión. Además, el material (jeringas y agujas) utilizado en el ensayo debe lavarse cuidadosamente con agua y esterilizarse por calor seco a 250 °C durante 20 minutos.

Durante las cuatro horas que preceden al ensayo, y a lo largo de éste, los conejos (tres por grupo) se mantienen en una sala de condiciones ambientales constantes. Para el ensayo, los preparados se calientan de antemano a fin de administrarlos a la temperatura interna del animal (entre 38,5 y 39 °C) y se inyectan muy lentamente en la vena marginal de la oreja. La temperatura se anota cada 30 minutos y se obtiene la diferencia entre la temperatura máxima y la inicial. Si el ensayo es dudoso se repite en un segundo grupo de tres animales y, eventualmente, en

un tercero y un cuarto grupo. El preparado satisface el ensayo si la suma de las respuestas del primer grupo es inferior al valor indicado en la segunda columna de dicho cuadro. Si la suma de las respuestas está comprendida entre los valores indicados en la segunda y tercera columna de dicho cuadro, se repite el ensayo con un segundo grupo de tres conejos. Finalmente, el preparado inyectable será pirogénico cuando la suma de las respuestas sea superior al valor dado en la tercera columna.

CUADRO 3.7
Ensayo de pirógenos: interpretación de los resultados

NÚMERO DE CONEJOS	EL PREPARADO SATISFACE EL ENSAYO SI LA SUMA DE RESPUESTAS NO EXCEDE DE	EL PREPARADO NO SATISFACE EL ENSAYO SI LA SUMA DE RESPUESTAS ES SUPERIOR A
3	1,15 °C	2,65 °C
6	2,80 °C	4,30 °C
9	4,45 °C	5,95 °C
12	6,60 °C	6,60 °C

2. Método de la coagulación del lisado de amebocitos (método LAL)

Este método se llama también “ensayo de endotoxinas bacterianas”. El método LAL (*Limulus Amebocyte Lysate*) se basa en la utilización del lisado del amebocito del cangrejo americano *Limulus polyphemus*, debidamente tratado y conservado, que posee una proenzima capaz de transformarse en una enzima en presencia de endotoxinas bacterianas. En ese momento se establece una serie de reacciones (figura 3.8) hasta llegar a una sustancia llamada “coagulina” que provoca una turbidez o gelificación y que permite visualizar la presencia de pirógenos en el preparado inyectable.

Las ventajas de este método están en que es un ensayo *in vitro* de fácil puesta a punto y de utilización puntual. Además, es más rápido y no hace falta disponer de un animalario. El único inconveniente está en que sólo es específico para endotoxinas de bacterias gramnegativas.

Suele estar destinado a preparaciones donde el ensayo en conejos no es practicable. Así, por ejemplo, se suele utilizar para la determinación de pirógenos en productos radiofarmacéuticos, vacunas y preparados con productos derivados de la biotecnología, preparaciones de gran volumen para administración parenteral y preparados inyectables destinados a la vía intravenosa e intrarraquídea de al menos 15 mL.

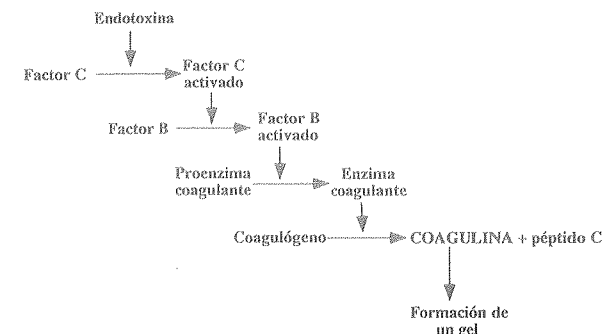


FIGURA 3.8. Determinación de pirógenos por el método LAL.

El ensayo es muy simple y basta con poner sobre una lámina de vidrio un poco del reactivo y del preparado que se va a controlar. La reacción es positiva si se produce un aumento de la viscosidad o una coagulación de la mezcla, utilizándose como control un patrón de endotoxina. Los estudios muestran que casi siempre hay concordancia entre el ensayo en conejos y el método LAL.

Además, el método LAL se puede utilizar para la cuantificación de la cantidad de endotoxina bacteriana presente en el preparado que se va a administrar. En este caso se suele utilizar un lisado, al que se le ha incorporado un colorante, y el cambio de color se mide en un colorímetro. Esta técnica permite calcular la concentración máxima admisible de endotoxina (ELC) en un producto terminado o en una materia prima del inyectable. Esta concentración máxima se calcula a partir de la siguiente fórmula:

$$ELC = K/[M/c] \quad [3.17]$$

donde K es la dosis límite de endotoxina que un paciente puede admitir sin reacción adversa, y $[M/c]$, la posología del preparado, que incluye las condiciones de infusión y suele venir expresado en mL/kg h.

Se ha establecido que 5 unidades (UI) de endotoxinas por kg y hora, por vía intravenosa, es el valor máximo capaz de no inducir una reacción de tipo pirógeno. Para los productos radiofarmacéuticos administrados por vía intravenosa, este valor máximo es de 2,5 UI/kg h; y para preparados de administración por vía intrarraquídea el valor es de 0,2 UI/kg h. Cualquiera que sea la farmacopea, ese valor viene representado por K , que es la dosis límite de endotoxinas admisibles, en UI/kg o por persona y por hora, en función de la vía de administración propuesta.

EJEMPLO 3.7

Calcular la concentración máxima admisible en endotoxinas en una preparación destinada a nutrición parenteral y que tiene la siguiente fórmula:

— Aceite	50 g
— Triglicéridos	50 g
— Lecitina	12 g
— Solubilizante	25 g
— Agua p.p.i.	q.s.p. 1.000 mL

Datos: posología = 2 mL/kg h

El cálculo de ELC en el producto terminado según la ecuación 3.17 es el siguiente:

$$\text{ELC} = (5 \text{ UI/kg h}) / 2 \text{ mL/kg h} = 2,5 \text{ UI/mL}$$

Cálculo de ELC en los excipientes: la suma de la concentración máxima en endotoxinas para cada uno de los cuatro ingredientes no debe ser superior a 2,5 UI/mL. Como la suma de los ingredientes es de 137 g en 1.000 mL (0,137 g/mL), 137 mg de ingredientes no deberán sumar más de 2,5 UI de endotoxinas.

3.4. Inyectables de pequeño volumen

Los inyectables de pequeño volumen (inferior a 100 mL) pueden presentarse como soluciones, emulsiones, dispersiones, polvos o implantes, aunque las primeras son las formulaciones más comunes. En principio, la formulación de un inyectable de pequeño volumen puede parecer relativamente sencilla, puesto que consiste fundamentalmente en disolver, emulsionar o suspender uno o más principios activos en agua, un vehículo no acuoso o una mezcla de disolventes apropiada, con la eventual introducción de algún excipiente o sustancia auxiliar. Sin embargo, se requiere un amplio conocimiento de los principios biológicos y fisiológicos y una cierta experiencia, que puede resultar fundamental a la hora de la elección del vehículo, la adición de agentes conservantes y la selección de los materiales de envasado adecuados.

3.4.1. Preparaciones inyectables tipo solución

Las preparaciones inyectables tipo solución de pequeño volumen son disoluciones acuosas de uno o varios principios activos, aunque pueden entrar en su composición otros disolventes no acuosos, y suelen constar de:

- Principio activo.
- Vehículo(s) o disolvente(s).
- Sustancias auxiliares o excipientes (si fuese necesario).

También se pueden incluir, dentro de este grupo de soluciones, las preparaciones a diluir para utilización parenteral, que son soluciones concentradas (no isotónicas) y estériles.

3.4.2. Preparaciones inyectables tipo suspensión

Las preparaciones inyectables tipo suspensión son sistemas dispersos, donde las partículas sólidas del principio activo están dispersadas en un vehículo (normalmente acuoso) y en el que son insolubles. Las suspensiones inyectables son, en general, de fase líquida acuosa, aunque esta fase dispersante puede ser también un aceite vegetal. En el caso de suspensiones acuosas se puede añadir para la buena conservación del preparado soluciones reguladoras (que estabilicen el pH), agentes de suspensión o viscosizantes clásicos (con la única condición de que puedan usarse por vía parenteral), tensioactivos y conservantes antimicrobianos.

El principio activo suele estar en concentraciones inferiores al 5% p/v, y en ningún caso ha de ser soluble en el vehículo (aunque sea mínimamente) para evitar fenómenos de crecimiento cristalino.

Esta forma suspensión inyectable se prefiere cuando el principio activo es insoluble en solución acuosa y la utilización de un vehículo no acuoso pueda presentar más inconvenientes que ventajas. También se puede elegir cuando se desea un efecto prolongado del fármaco. En principio, estas preparaciones están destinadas a las vías intramuscular y subcutánea.

3.4.3. Preparaciones inyectables tipo emulsión

Una emulsión es una dispersión heterogénea de un líquido inmiscible en otro. Este sistema, inestable de por sí, es posible gracias a un agente emulsificante cuya función es impedir la coalescencia de las gotículas dispersadas. Las emulsiones parenterales son raras, porque exigen gotículas estables de tamaño inferior a 1 µm para prevenir embolias a nivel de los vasos sanguíneos, el empleo de tensioactivos está muy limitado y la esterilización de estos preparados resulta problemática. Además, no suele ser indispensable tener que recurrir a una emulsión para administrar un principio activo por vía parenteral.

Se pueden citar, sin embargo, las emulsiones O/W de nutrientes, administradas por infusión (ver apartado de preparaciones inyectables de gran volumen). Los principales usos de las emulsiones parenterales de pequeño volumen son:

- Emulsiones W/O de extractos alérgicos (para administración subcutánea).
- Emulsiones O/W de preparaciones de liberación sostenida por la formación de un depósito de fármaco en el lugar de la administración (por vía intramuscular).

3.4.4. Polvos de uso parenteral

Los sólidos estériles son principios activos envasados tras desecación y que han de ser disueltos o suspendidos en vehículos estériles antes de su administración y justo antes de su empleo. La necesidad de esta forma farmacéutica está condicionada por la inestabilidad del principio activo en solución o en medio acuoso.

Los polvos serán lo suficientemente finos como para ser puestos fácilmente en solución o suspensión. Los más empleados y los más fácilmente reconstituibles son los obtenidos por liofilización. En el caso de que hayan sido liofilizados, se admite la presencia de algún crioprotector como sustancia auxiliar.

3.4.5. Implantes

Los implantes son generalmente objetos sólidos, pequeños, estériles y de forma cilíndrica, preparados por compresión y destinados a ser implantados subcutáneamente, para liberar de forma continuada el principio activo durante un período prolongado de tiempo. Estos implantes, que se depositan bajo la piel (generalmente del muslo o del abdomen) con un inyector especial o por incisión quirúrgica, son reservorios del principio activo que se disuelven lentamente bajo la piel y liberan el fármaco de forma controlada hacia la circulación general.

Estos implantes deben poseer excipientes completamente biodegradables y atóxicos, que permitan la disolución y absorción total del sistema reservorio sin producir fenómenos de toxicidad ni respuestas inmunológicas del sistema inmune del paciente. Actualmente, resulta excepcional la utilización de diversas formas farmacéuticas (pequeños comprimidos estériles, micropartículas, etc.) como implantes, por lo que no se tratará en este capítulo todo lo relacionado con los excipientes y la fabricación de dichas formas.

Finalmente, hay que recordar que todos estos preparados no sólo deben cumplir los requisitos indicados anteriormente de esterilidad, pH y apirogenidad, sino que debe garantizarse también la estabilidad, efectividad y seguridad del producto fabricado.

3.5. Formulación de inyectables de pequeño volumen

3.5.1. Vehículos o disolventes

El vehículo o disolvente principal para la fabricación de preparados inyectables es el agua, debido principalmente a su característica de elemento fisiológico. Sin embargo, en ciertas condiciones, puede ser necesario utilizar otros disolventes para administrar principios activos poco solubles en soluciones acuosas, principios activos inestables en medios acuosos o para obtener un efecto prolongado.

A) Agua para preparaciones inyectables (agua p.p.i.)

Se suele definir el agua para preparaciones inyectables como un producto destinado a la preparación de medicamentos administrados por vía parenteral, en los que el vehículo es acuoso (agua p.p.i. a granel), y a la disolución o dilución de sustancias o preparaciones de administración parenteral en el momento del empleo (agua esterilizada para preparaciones inyectables).

El agua p.p.i. se obtiene del agua potable, agua purificada o agua destilada, a las que se somete a un procedimiento adecuado para obtener un producto apirógeno, transparente, incoloro e insípido. Si este agua no se utiliza inmediatamente, deberá ser conservada en condiciones que impidan el desarrollo de microorganismos y así evitar la formación de pirógenos. El desarrollo de microorganismos se puede impedir conservando el agua en depósitos de almacenamiento a 5 °C o a temperaturas de 60-90 °C durante 24 horas.

El agua estéril p.p.i., destinada a la preparación extemporánea de inyectables, ha de ser acondicionada en ampollas o recipientes herméticamente cerrados. Las farmacopeas indican los requisitos y límites que debe cumplir este producto en lo relativo a la alcalinidad, presencia de sustancias oxidables, cloruros y residuo de evaporación, puesto que tras la esterilización en su recipiente el agua puede sufrir cambios en sus propiedades. Estas ampollas o recipientes se consideran preparaciones inyectables a todos los efectos y deben responder a los ensayos de esterilidad, apirogenia y ausencia de endotoxinas bacterianas.

Existen otros tipos de agua para inyección contempladas en algunas farmacopeas, tales como el agua bacteriostática (agua estéril p.p.i., con agentes conservantes) y ciertas soluciones de electrólitos en agua p.p.i., destinadas a preparaciones para infusión.

B) Vehículos no acuosos

La selección de un vehículo no acuoso resulta delicada y se debe cuidar que no resulte tóxico, irritante o sensibilizante y que no ejerza ningún efecto adverso sobre alguno de los componentes de la formulación. Entre las propiedades de los vehículos no acuosos destacan:

- *La solubilidad y miscibilidad con el agua.* En función de estas dos propiedades los vehículos no acuosos pueden clasificarse en hidrosolubles y liposolubles. Esta característica de solubilidad o de miscibilidad con el agua influye sobre la difusión y, en consecuencia, sobre la rapidez de acción del principio activo.
- *Viscosidad.* Ciertos disolventes no acuosos son muy viscosos, hacen la inyección más dolorosa y ralentizan la difusión del principio activo. Esto último

puede constituir una ventaja cuando se desea una acción prolongada del medicamento.

- **Pureza.** Los disolventes no acuosos tienen la ventaja de ser menos contaminables por microorganismos que el agua, pero, desde un punto de vista químico, pueden estar menos definidos. En los productos de síntesis es necesario comprobar la ausencia de productos derivados del método de obtención, que pueden ser potencialmente tóxicos. Para mezclas de isómeros o de polímeros de composiciones más complejas, hay que estudiar las normas límites de las farmacopeas (límites de viscosidad, densidad, índices diversos, etc.).
- **Inocuidad.** Este es el problema más importante de los disolventes no acuosos. En principio un disolvente debería ser atóxico, perfectamente definido y tolerado, bien adsorbido y carente de acción fisiológica propia. Sin embargo, con excepción del agua, ningún disolvente cumple todas las condiciones previas.

Los disolventes no acuosos para vía parenteral son de naturaleza muy diversa, como se observa en el cuadro 3.8. Entre ellos los hay de naturaleza lipófila (como los aceites vegetales y ciertos hidrocarburos) y de naturaleza hidrófila (como el etanol y el propilenglicol). Los vehículos no acuosos hidrosolubles son miscibles con el agua y generalmente se usan para aumentar la solubilidad de un determinado principio activo (ejemplo: la digoxina) o para estabilizar un principio activo que pueda hidrolizarse en medio acuoso (ejemplo: los barbitúricos). Los vehículos liposolubles son inmiscibles con el agua y se destinan principalmente a principios activos de naturaleza lipófila y a la obtención de preparados con efecto prolongado.

1. Vehículos no acuosos miscibles con el agua

Los vehículos no acuosos miscibles con el agua son los siguientes:

- **Etanol.** Mejora la solubilidad de muchos fármacos y favorece la conservación de los preparados al tener una acción bactericida. A pequeñas dosis no es tóxico; sin embargo, la inyección de un preparado con etanol es dolorosa; de ahí que no suela utilizarse en concentraciones superiores al 20 o 25%.
- **Propilenglicol.** Es un líquido viscoso, incoloro, inodoro y un poco más denso que el agua. Además, es higroscópico y miscible con el agua, etanol y ciertos disolventes orgánicos. Se utiliza en concentraciones de hasta el 60% como disolvente de principios activos insolubles o inestables en solución acuosa (por ejemplo la acetilcolina) y posee una acción bactericida similar al etanol. Son bien absorbidos y poco tóxicos, y se pueden utilizar en preparaciones destinadas a las vías subcutáneas e intramuscular (aunque se inyectarán muy lentamente). La inyección de un preparado con propilenglicol provoca sensación de quemazón.

- **Polioxietilenglicol o polietilenglicol (PEG).** Los polioxietilenglicoles son polímeros de condensación del óxido de etileno y agua representados por la fórmula general $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}_2)_n-\text{CH}_2\text{OH}$. Favorecen la solubilidad y la estabilidad de diferentes principios activos. Para la formulación de preparados inyectables se utilizan los PEG líquidos de peso molecular inferior a 600. El más utilizado es el PEG 300, que es un líquido límpido, incoloro, de olor débil, ligeramente viscoso, higroscópico y miscible con agua y otros glicoles. También se suelen utilizar el PEG 200, PEG 400 y el PEG 600, hasta una concentración próxima al 50%. Estos polímeros presentan ciertas incompatibilidades, entre las que destacan la inhibición del poder antimicrobiano de los parabenos y la disminución en la actividad de ciertos antibióticos como la penicilina.
- **Glicerol.** También es llamado comúnmente “glicerina”. El glicerol tiene un alto poder disolvente y permite la disolución de ácidos (minerales y orgánicos), de un gran número de sales y de azúcares. Al ser inyectado, ejerce una cierta acción irritante, por lo que se recomienda no sobrepasar el 5% en preparados destinados a la vía intravenosa y el 30% para los destinados a la vía intramuscular.

CUADRO 3.8

Constante dieléctrica (ϵ) de algunos disolventes no acuosos utilizados como vehículos y cosolventes en preparaciones inyectables. Para el agua, $\epsilon = 78$, y para el dioxano, $\epsilon = 2,2$

DISOLVENTES NO ACUOSOS		ϵ
Alcoholes	• Etanol	24,5
	• Alcohol benzílico	13,2
Polioles	• Etilenglicol	37,7
	• Propilenglicol	29
	• Glicerol	39
Ésteres de alcoholes	• Acetato de etilo	6
	• Lactato de etilo	16,2
	• Oleato de etilo	3,4
	• Miristato de isopropilo	2,8
	• Benzoato de benzilo	5,5
Éteres	• Dietilenglicol	31,7
	• Monoetiléter de dietilenglicol	13,5
Aceites vegetales	• Aceite de algodón	2,2
	• Aceite de oliva	2,2
	• Aceite de maíz	2,2
	• Aceite de cacahuate	2,2
Otros	• Transcutol®	13,5
	• Metiltilcetona	18,5
	• N,N-dimetilacetamida	39,6

- *Otros vehículos acuosos miscibles con el agua.* A veces también se emplean el Transcutol®, el lactato de etilo, el alcohol benzílico, el butilenglicol, el glicofulol y la dimetilformamida.

2. Vehículos no acuosos liposolubles

De este grupo de vehículos no acuosos hay que mencionar los siguientes:

- *Aceites.* Son de origen vegetal y se emplean en la formulación de inyectables con principios activos liposolubles. Los más utilizados son el aceite de oliva, el de soja, el de algodón y el de sésamo. En todos los casos han de ser limpios, neutros y no estar oxidados. Además, no deben contener restos de parafinas o de aceites minerales que no son absorbidos por el cuerpo. Deben cumplir una serie de requisitos químicos, definidos para cada aceite en las diferentes farmacopeas y conocidos como índices: índice de acidez, de saponificación, de iodo y de peróxidos.

Se ha de evitar cualquier proceso de autooxidación que conlleve la aparición de peróxidos y de ácidos grasos libres. Es por esto por lo que han de emplearse únicamente aceites de origen vegetal, inodoros y sin signos de enranciamiento. Asimismo, y para evitar fenómenos de oxidación, se envasarán en ausencia de oxígeno y en recipientes de color topacio para protegerlos de la luz. También se puede añadir algún antioxidante, como el butilhidroxianisol (BHA), el butilhidroxitolueno (BHT), el galato de propilo o el palmitato de ascorbilo (en concentraciones no superiores al 0,02 %).

Los aceites tienen la gran ventaja de carecer de toxicidad, pero al ser más viscosos que otros disolventes aumentan el dolor causado por la inyección. Normalmente se utilizan en la formulación de preparaciones inyectables destinadas a las vías intramuscular y subcutánea.

- *Oleato de etilo.* El oleato de etilo es un líquido aceitoso de color amarillo pálido y menos viscoso que los aceites vegetales. A bajas temperaturas no congela tan fácilmente como los aceites vegetales y, desde el punto de vista biológico, es mejor tolerado que los aceites. Sin embargo, tiene el inconveniente de oxidarse mucho más fácilmente, por lo que se recomienda su esterilización en presencia de gas inerte.
- *Miristato de isopropilo.* Es un líquido estable, resistente a la oxidación y poco tóxico.
- *Otros vehículos liposolubles.* Destacan el Miglyol 812®, el benzoato de benzilo y algunos hidrocarburos, como el aceite de vaselina.

En conclusión, se puede afirmar que la utilización de disolventes no acuosos por vía parenteral es bastante reducida debido a que siempre hay inconvenientes

al inyectar un líquido no fisiológico. En caso de principios activos insolubles en agua, se pueden anteponer, sin embargo, las soluciones no acuosas a las suspensiones, y esto por las razones siguientes:

- Dosificación más fácil de realizar.
- Absorción más regular.
- Mayor estabilidad.

3.5.2. Sustancias auxiliares o excipientes

La incorporación de sustancias auxiliares a los preparados inyectables debe responder a la necesidad o al propósito de mejorar su estabilidad o seguridad. En las concentraciones utilizadas no deben interferir en la eficacia terapéutica del fármaco ni modificar los ensayos de valoración del principio activo. Por tanto, el empleo de cualquier excipiente debe responder a una función clara y justificada. Así, los que se empleen sólo por su efecto colorante están totalmente prohibidos en la formulación de inyectables.

En todos los casos, su pureza física y química será elevada y no pueden contener pirógenos o contaminantes microbianos. Normalmente, las farmacopeas especifican el tipo y cantidad de un excipiente concreto que puede llevar una determinada preparación de uso parenteral. Además, han de ser atóxicos y no irritantes en la cantidad administrada, permanecer inalterados, ser activos durante todo el plazo de validez de la formulación y no ser incompatibles con otros componentes de la misma. Por ello, la selección de estos compuestos es esencial y se valorará su efecto sobre el conjunto de la formulación. Los principales tipos de excipientes para la formulación de preparados inyectables tipo solución son los que se especifican a continuación::

- Agentes solubilizantes.
- Reguladores del pH y agentes isotonzantes.
- Conservantes antimicrobianos.
- Conservantes antioxidantes.
- Otras sustancias auxiliares.

A) Agentes solubilizantes

Los agentes solubilizantes facilitan la disolución del principio activo, utilizándose para ello algunos disolventes no acuosos, miscibles con agua, descritos anteriormente (etanol, propilenglicol, polioxietilenglicol, etc.) o diversos tensioactivos, como el polisorbato 80 y ciertos derivados de las sales biliares.

B) Reguladores del pH y agentes isotonzantes

Estos excipientes sirven para aproximar el pH del preparado inyectable a un valor fisiológico o para aumentar la estabilidad del principio activo. Como reguladores del pH se utilizan soluciones diluidas de ácidos o bases inorgánicas y soluciones reguladoras a base de fosfatos (concentración: 0,8-2,0%), citratos (concentración: 1-5%) o acetatos (concentración: 1-2%). También se utilizan soluciones reguladoras a base de aminoácidos, sobre todo para inyectables de polipéptidos.

Por otro parte, como agentes isotonzantes se usan corrientemente el cloruro sódico, el cloruro potásico, la glucosa o la dextrosa.

C) Conservantes antimicrobianos

Aunque los inyectables deben cumplir el requisito de esterilidad hasta el momento de ser utilizados, en ciertas situaciones puede ser necesario añadir agentes conservantes, que impidan el desarrollo de microorganismos y que sean capaces de "autoesterilizarse" si tuviera lugar una contaminación. Estas condiciones son las siguientes:

- Cuando la preparación ha sido esterilizada antes de su acondicionamiento en el envase definitivo.
- Cuando la preparación ha sido elaborada en condiciones asépticas, sin posterior esterilización.
- Cuando se trata de preparaciones inyectables multidosis.

El único objeto de añadir un sistema conservante antimicrobiano es garantizar la seguridad y estabilidad microbiológica del producto, y siempre se añadirá la mínima cantidad que permita cumplir este objetivo. Por otra parte, los conservantes antimicrobianos no se añadirán a una preparación cuando el volumen de la dosis que se va a administrar sea superior a 15 mL y cuando los inyectables sean para vía intratecal o cualquier otra vía de acceso al líquido cefaloraquídeo.

La elección del antimicrobiano ideal para preparados inyectables exige tener en cuenta el tipo de producto, su uso, las características de la formulación y su capacidad. El conservante antimicrobiano ideal ha de cumplir una serie de requisitos como:

- Poseer un amplio espectro de actividad.
- Ser estable y efectivo en un amplio intervalo de pH.
- Ser compatible con otros ingredientes de la formulación y sus envases.
- No afectar a las propiedades físicas del preparado (color, claridad, olor y viscosidad).
- Poseer un coeficiente de reparto que asegure una concentración efectiva del conservante en la fase acuosa.

- Inactivar los microorganismos lo más rápidamente posible para evitar la adaptación microbiológica.
- Ser seguro en su uso: no tóxico, no irritante y no sensibilizante.

El cuadro 3.9 proporciona la lista de los conservantes antimicrobianos más comúnmente utilizados en la elaboración de preparaciones inyectables, así como algunas de sus características fisicoquímicas y microbiológicas.

CUADRO 3.9
Características físico-químicas y microbiológicas de algunos conservadores que pueden ser utilizados en la formulación de preparados inyectables

CONSERVANTE	A	B	C	D	E	F
Cloruro de benzalconio	4-10	< 1,0	+++	++	++	0,01-0,25
Alcohol bencílico	≤ 5	1,3	+++	+	+	1
Clorobutanol	≤ 4		+++	+++	++	0,3-0,5
Clorocresol	≤ 8,5	117-190	+++	++	+	0,1
Cresol	≤ 9		++	+	+	0,3
Etanol			+++	+++	++	15-20
Fenol	≤ 9		++	+	+	0,25-0,5
Feniletanol	≤ 7		++	+++	+	0,3-0,5
Sulfitos*	≤ 4		+	+	++	0,1
Thiomersal	7-8		+++	++	++	0,002-0,01
Parabenes	3-9,5	7,5 a 280**	++	+	++	0,01-0,4

A: pH óptimo de actividad. B: coeficiente de reparto aceite vegetal/agua. C: actividad antimicrobiana contra bacterias grampositivas. D: actividad antimicrobiana contra bacterias gramnegativas. E: actividad antimicrobiana contra hongos. F: concentración recomendada [% p/N].

* Sulfitos inorgánicos: sulfito sódico, metabisulfito sódico, pirosulfito. ** En función de la longitud de cadena carbonada. +++: activo, ++: moderadamente activo; +: poco activo.

Hay que tener en cuenta que existen múltiples factores que afectan a la eficacia de los conservantes antimicrobianos, como la concentración, la temperatura, el coeficiente de reparto y, sobre todo, el pH del medio. El pH de la preparación puede afectar a la estabilidad del conservante y modificar la actividad de los conservantes con grupos ionizables en sus moléculas; influye en la posible interacción entre los conservantes y otros componentes de la formulación o los envases, así como en el coeficiente de reparto de la molécula antimicrobiana en un sistema multifásico. Así, por ejemplo, la actividad de los conservantes con grupos ionizables en su molécula suele residir en la forma no ionizada; por ello, según el pH del medio, la relación entre forma no ionizada e ionizada de la molécula será diferente y, lógicamente, también su actividad. Además, es sabido que la actividad de un conservador antimicrobiano tiene que desarrollarse en la fase acuosa de un sistema bifásico, por lo

que todos aquellos factores (como el pH del medio) que aumenten la solubilidad del conservante en la fase oleosa del preparado reducirán la eficacia del sistema.

Por otro lado, puede darse el caso de que combinando los antimicrobianos con otras sustancias se aumente la potencia del conservante. El ejemplo más clásico de potenciación o sinergia es el que se observa cuando se combinan el ácido etilendiaminotetraacético o sus sales (EDTA) con ciertos antimicrobianos como el cloruro de benzalconio, el fenol o los parabenos. Algunos antibióticos, alcoholes, azúcares y los antioxidantes fenólicos, también pueden potenciar la actividad de los conservantes antimicrobianos. Finalmente, también puede ocurrir lo contrario: que algunas sustancias reduzcan mucho la actividad de los conservantes. Entre estas últimas destacan los tensioactivos no iónicos, principalmente los polisorbatos.

D) Conservantes antioxidantes

Desde el punto de vista químico, la oxidación causa pérdida de electrones desde un átomo o molécula que son aceptados por otro átomo o molécula receptor. Este proceso, conocido como "autooxidación", está mediado por radicales libres y es responsable de algunos cambios observados en muchas preparaciones farmacéuticas. La autooxidación es espontánea bajo la influencia inicial del oxígeno atmosférico, aunque la temperatura, la luz y la presencia de elementos metálicos pueden catalizar la reacción. El mecanismo de degradación oxidativa está basado en una reacción en cadena que comienza al unirse una molécula de oxígeno a una de principio oxidable, formando un radical libre, que participa en la destrucción de una segunda y así hasta el agotamiento de los grupos oxidables. El proceso de autooxidación es destructor para muchos tipos de principios activos, como los aldehídos, los fenoles, los azúcares, los alcaloides y los aceites o grasas insaturadas.

Para prevenir este proceso y aumentar la estabilidad del preparado se usan antioxidantes que son capaces de reaccionar con uno o más componentes de la reacción en cadena y retrasar, de esta manera, su progreso. En los preparados inyectables los antioxidantes se añaden para proteger el principio activo de la oxidación, especialmente cuando la degradación se ve favorecida por las condiciones de la esterilización. En algunos casos, también se puede proteger el preparado trabajando en atmósfera inerte y desplazando el aire que está en contacto con el producto mediante saturación de la preparación con nitrógeno o CO₂.

Los conservantes antioxidantes pueden ser clasificados, atendiendo al mecanismo de acción, en dos grupos principales:

- Antioxidantes primarios, o rompedores de la reacción en cadena.
- Antioxidantes secundarios.

Los antioxidantes primarios actúan cediendo electrones que son más fácilmente aceptados por el oxígeno o los radicales libres que los del principio activo. Los antio-

xidantes secundarios reducen la velocidad de iniciación de la autooxidación por quelación de iones metálicos (agentes quelantes) o mediante un proceso de "secuestro" del oxígeno. Entre los antioxidantes primarios destacan los tocoferoles y los antioxidantes fenólicos, como el butilhidroxianisol (BHA), el butilhidroxitolueno (BHT) y los galatos. Los principales antioxidantes secundarios que actúan secuestrando el oxígeno son el ácido ascórbico y sus derivados, y los sulfitos. Finalmente, como quelantes los más utilizados son el ácido etilendiaminotetraacético y sus derivados (EDTA) y el ácido cítrico y sus sales.

En preparaciones de tipo oleoso se suelen utilizar como antioxidantes:

- Tocoferoles (concentración recomendada: 0,05-0,075%).
- BHA (concentración máxima: 0,02%).
- BHT (concentración máxima: 0,01%).
- Algunos galatos (concentración máxima: 0,01%).
- Palmitato de ascorbilo (concentración recomendada: 0,01- 0,02%).

Como agentes quelantes, en este tipo de preparados, se puede utilizar las lecitinas (concentración: 0,5 y 2 %), que además tienen cierto poder emulsificante.

En las preparaciones de tipo acuoso se suelen emplear:

- Ácido ascórbico y sus sales sódica y potásica (concentración recomendada: 0,01-0,5%).
- Cisteína (concentración recomendada: 0,1-0,5%).
- Monotioglicerol (concentración recomendada: 0,1-1,0%).
- Sulfitos inorgánicos (concentración máxima: 0,2%): sulfito sódico (Na₂SO₃) y bisulfito sódico (NaHSO₃).

Como agentes quelantes se usan el EDTA (concentración recomendada: 0,01-0,05%), el ácido fosfórico y el ácido cítrico y sus sales.

Las cantidades de antioxidante que se utilicen han de ser siempre las mínimas que permitan su acción y hay que controlar que estos conservantes no reaccionen con algún componente de la formulación. Así, por ejemplo, los sulfitos pueden reaccionar con ciertos principios activos (ejemplo: epinefrina) y dar lugar a precipitados. Además, en el caso de los sulfitos, su uso se ha de declarar obligatoriamente en la etiqueta, pues se han descrito reacciones alérgicas en personas asmáticas.

E) Otras sustancias auxiliares

Hay gran variedad de sustancias auxiliares con fines específicos utilizadas en formulaciones parenterales. Entre éstas destacan los viscosizantes (para preparados tipo suspensión), los tensioactivos (para tipo preparados emulsión y suspensión), los anestésicos locales, los vasoconstrictores y los crioprotectores (en el caso de polvos liofilizados).

Algunos excipientes pueden ejercer simultáneamente más de una función. Por otra parte, es importante tener en cuenta que hay márgenes de concentraciones tolerables fijados para cada excipiente (que pueden variar para un mismo excipiente si éste cumple más de una función) y, antes de formular el preparado, habrá que revisar esos valores en la bibliografía.

1. Viscosizantes

Los viscosizantes se utilizan para estabilizar inyectables tipo suspensión o para obtener preparaciones de acción prolongada. Como coloides viscosizantes, los más utilizados son los derivados de celulosas (metilcelulosa y carboximetilcelulosa), alcoholes polivinílicos y polioxietilenglicoles.

2. Tensioactivos

La presencia de tensioactivos, incluso no iónicos y en baja concentración, es poco deseable en la formulación de preparaciones farmacéuticas de administración por vía parenteral. En caso de fuerza mayor, y para que aumente la mojabilidad de las partículas y evitar la formación de cristales, se suelen utilizar el polisorbato 80, el monooleato de sorbitan (ejemplo: Span® 80), el dioctilsulfosuccinato sódico y el Pluronic® F-68.

3. Anestésicos locales

A menudo se usan anestésicos locales para reducir el dolor que conlleva la administración parenteral, sobre todo cuando el preparado no reúne las condiciones fisiológicas idóneas de viscosidad, tonicidad y pH. En estos casos interesa que el anestésico ejerza un efecto localizado muy rápido en el lugar de administración. Para esto se utiliza el alcohol bencílico y la lidocaína.

4. Vasoconstrictores

Se utilizan vasoconstrictores cuando interesa que el fármaco ejerza su acción de forma localizada y se quiere evitar la difusión del principio activo desde la zona de administración, que es el lugar de acción. Para ello sirve la epinefrina.

5. Crioprotectores

Los crioprotectores permiten mejorar las características físicas de los liofilizados y proteger las estructuras biológicas del crecimiento cristalino y de un posible

choque osmótico. Para ello se pueden utilizar polioles (glucosa, fructosa, lactosa, manosa, trehalosa), proteínas y aminoácidos (prolina, glicina, albúmina), electrolitos (cloruros sódico, potásico y/o cálcico) y algunos disolventes no acuosos (glicerol y dimetilsulfóxido).

3.6. Fabricación de inyectables de pequeño volumen

Una vez decidida la formulación de una forma parenteral determinada, incluyendo los disolventes o vehículos y los productos auxiliares, la producción debe seguir los procedimientos de asepsia que permitan cumplir los requisitos de esterilidad y ausencia de pirógenos en el preparado final.

La fabricación de estas preparaciones de pequeño volumen está prácticamente limitada al ámbito industrial, si bien se puede efectuar a nivel magistral cuando se dispone de los medios necesarios. Las necesidades de esterilidad y apirogenia del producto exigen que las etapas más críticas de su producción se realicen en ambiente estéril, que haya medidas excepcionales en el control y entrenamiento del personal y vestuario empleados, así como en el tráfico de materias primas e instrumental en toda la cadena de producción y en su esterilización antes de su uso. Todo el proceso de producción deberá seguir los procedimientos estandarizados de trabajo (denominados PET) y cumplir siempre las normas de correcta fabricación (GMP).

Las etapas más importantes que intervienen en el proceso de fabricación de las formas inyectables son:

- Tratamiento de envases y accesorios (lavado y esterilización).
- Preparación de la mezcla medicamentosa.
- Dosificación.
- Esterilización.
- Acondicionamiento final.

3.6.1. Tratamiento de envases y accesorios

Los recipientes destinados a preparados inyectables, incluyendo tapones y cierres, no deben reaccionar con los componentes de la preparación con los que están en contacto ni alterar su potencia o eficacia. Además, han de ser de un material suficientemente transparente como para permitir la inspección visual del contenido (salvo en el caso de los implantes) y que evite la difusión en o a través del recipiente, así como la entrada de elementos extraños a la misma.

Ya se dijo anteriormente que las preparaciones inyectables pueden presentarse en envases unidos o multidosis. Los envases unidos son recipientes herméticos que contienen una cantidad de principio activo estéril para la administración

parenteral de una sola dosis; el recipiente, una vez abierto, no se podrá cerrar con la garantía de que conserve la esterilidad. Un envase multidosis es un recipiente hermético que permite la retirada de porciones sucesivas del contenido sin modificar la calidad, actividad o pureza de la porción restante. Las farmacopeas permiten que las preparaciones presentadas en envases multidosis lleven conservantes antimicrobianos que aseguren la estabilidad, pero prohíben (debido a la presencia de los conservantes) que se utilicen en el envasado de inyectables para las vías intraspinal, intracisternal y epidural. Normalmente, las preparaciones envasadas en recipientes multidosis contienen 10 dosis, y se recomienda que el volumen total del envase no supere los 30 mL para limitar el número de entradas al cierre y proteger la formulación de la pérdida de esterilidad.

Los envases más utilizados son las ampollas, los viales y los frascos, y las jeringas "precargador" o autoinyectables. Estas jeringas, listas para ser usadas, contienen la dosis de medicación con aguja hipodérmica estéril incorporada. Las ampollas suelen ser de un volumen comprendido entre 1 y 20 mL y se pueden utilizar las de dos puntas o, más comúnmente, de una punta con cuello ancho y fondo plano. Los viales y frascos (para volúmenes desde 5 mL) se utilizan para envasar líquidos y sólidos.

Los cierres deben asegurar la cualidad estanca e impedir la penetración de microorganismos o cualquier otro agente contaminante. En caso de ampollas de vidrio, éstas son cerradas por fusión. Para viales y frascos se utilizan cierres de material plástico, caucho o elastómero, recubiertos con una cápsula de aluminio como protección. Estos cierres deben poseer una resistencia y elasticidad adaptadas a la penetración de una aguja hipodérmica, produciendo la menor cantidad posible de fragmentos, y así permitir la retirada de todo o parte del contenido sin ser desplazados. En el caso de envases multidosis, éstos se sellan con cierres de plástico o caucho lo suficientemente elásticos como para asegurar la obturación del paso de la aguja hipodérmica una vez retirada ésta. Tras la retirada de la aguja, el tapón se cierra de nuevo, protegiendo así el contenido de las contaminaciones aéreas.

Los envases y accesorios se someterán a un tratamiento que garantice la esterilidad del material utilizado para envasar una preparación para vía parenteral. Este tratamiento consiste generalmente en un lavado y posterior esterilización del material. El lavado se realiza en un proceso de tres etapas:

- Lavado por chorro de agua a presión.
- Aclarado por chorro de agua purificada a presión.
- Secado en una corriente de aire limpio.

En el caso más general, el de las ampollas de vidrio, se utilizan máquinas automáticas y semiautomáticas que facilitan el proceso (figura 3.9).

La esterilización de los recipientes de vidrio (ampollas, viales, frascos y jeringas) se realiza por calor seco a 120 °C durante 3 horas, a 180 °C durante 2 horas o a 350 °C durante 10 minutos. Los cierres elastoméricos se esterilizan por calor

húmedo y algunos plásticos (sobre todo polietilenos de baja densidad) con óxido de etileno.



FIGURA 3.9. Máquina para el lavado de ampollas.

En el caso de viales destinados a polvos suele haber una etapa suplementaria, que consiste en tratar los envases y tapones con un aceite o emulsión de silicona para evitar la adhesión de la preparación a los mismos.

3.6.2. Elaboración de la mezcla medicamentosa

A) Preparaciones inyectables tipo solución

Éstas son las formulaciones más sencillas de preparar, puesto que no dan problemas particulares, a excepción de las precauciones que hay que tomar para evitar la contaminación por microorganismos y los pirógenos. Para ello se usan los métodos de disolución clásicos. Generalmente, los principios activos y las sustancias auxiliares necesarias se disuelven de acuerdo con las normas de buenas prácticas de fabricación, bien en agua p.p.i., en alguno de los vehículos alternativos o en la mezcla de disolventes elegida. Una vez preparada la solución, ésta se filtra mediante filtros de membrana o utilizando un sistema de filtración constituido de un primer filtro de profundidad y un segundo de membrana (tamaño de poro de 0,22 µm). Esta operación se efectúa con una bomba que impulsa la solución a través del sistema de filtración (figura 3.10) o con presión de gas.

Tras la filtración la solución se transfiere lo más rápido posible y con el mínimo tiempo de exposición posible dentro de sus envases definitivos. El producto se esteriliza entonces preferentemente en autoclave y se seleccionan determinadas

muestras para realizar los controles pertinentes. La figura 3.11 muestra un esquema para la preparación de inyectables tipo solución esterilizados en autoclave.

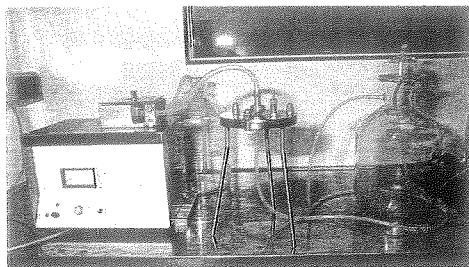


FIGURA 3.10. Sistema de filtración utilizado para la elaboración de preparaciones inyectables tipo solución.

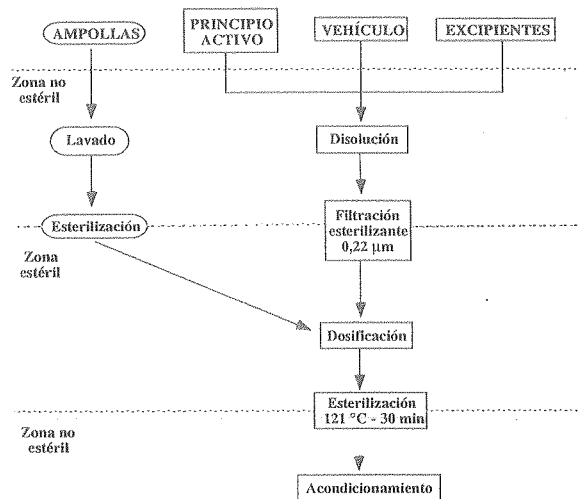


FIGURA 3.11. Esquema de la fabricación de preparaciones inyectables tipo solución esterilizadas en autoclave.

Cuando la formulación no se puede esterilizar por calor (por ejemplo, debido a que el principio activo es termolábil), la solución, preparada de la misma manera que antes, se filtrará necesariamente por filtros esterilizantes y la dosificación y el envasado se harán en zona estéril.

B) Preparaciones inyectables tipo suspensión

En caso de preparaciones inyectables tipo suspensión, los principios activos serán preparados de modo que el tamaño de partícula de éstos quede reducido a un polvo muy fino. El tamaño de partícula estará comprendido entre 0,10 µm y 10 µm. Para ello se utilizan las técnicas de molienda en medio húmedo (con ayuda de molinos de bolas) o en medio seco (empleando micronizadores de aire comprimido). Una vez conseguida la reducción granulométrica del principio activo, éste se suspende en el líquido o en el vehículo en el que resulte insoluble. Frecuentemente, es necesario esterilizar por separado los componentes individuales de una suspensión antes de combinarlos (figura 3.12).

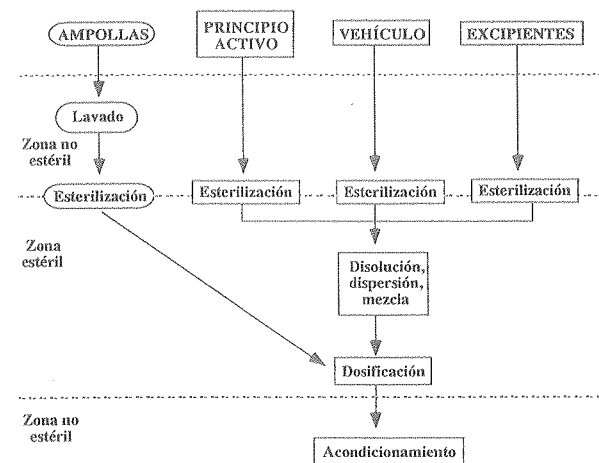


FIGURA 3.12. Esquema de una forma posible de fabricación de preparaciones inyectables tipo suspensión y emulsión.

C) Preparaciones inyectables tipo emulsión

En el caso de preparaciones de tipo emulsión, se suelen utilizar técnicas descritas y patentadas que permitan la obtención de quilomicrones. Estos vehículos son esferas de tamaño comprendido entre 0,5 y 1,0 µm, compuestas de un núcleo central de triglicéridos y una capa exterior de fosfolípidos. Como agentes isotónicos se suele añadir glucosa y glicerol, mientras que para proteger la preparación contra la oxidación se utilizan los tocoferoles.

E) Polvos para uso parenteral

La preparación de polvos de uso parenteral puede realizarse por tres técnicas diferentes: cristalización estéril, secado por atomización y liofilización.

1. Cristalización estéril

El principio activo se disuelve en un disolvente apropiado y esterilizado por filtración. En ese momento se añade una solución estéril de un no solvente, lo que provoca la cristalización del principio activo. Los cristales se recogen sobre un filtro de tipo Buchner y se secan antes de dosificarlos en su envase definitivo. A menudo, es necesario moler los cristales obtenidos para disminuir su granulometría. Los inconvenientes más importantes de esta técnica residen en la tendencia a la heterogeneidad entre lotes y en las numerosas oportunidades de contaminación del material. Como ventajas cabe destacar la flexibilidad de la técnica y el bajo coste.

2. Secado por atomización

Para ello, la solución del principio activo se atomiza en una corriente de un gas estéril calentado. El disolvente se evapora rápidamente en contacto con el gas, lo que permite la recuperación del principio activo en forma de polvo esférico, uniforme y hueco. La mayor ventaja de esta técnica reside en la obtención de lotes muy homogéneos. Como inconveniente destaca el número reducido de disolventes que se pueden utilizar.

3. Liofilización

La liofilización consiste en eliminar el disolvente (generalmente el agua) desde un producto congelado a presiones extremadamente bajas. Esta operación permite obtener materiales con estructura en forma de panal de miel o enrejada, que es muy porosa y fácilmente embebida por el disolvente, lo que permite la rápida reconstitución de la solución o suspensión.

Cuando se trata de polvos liofilizados de administración parenteral, se suele preparar una solución acuosa del principio activo y de las sustancias adyuvantes necesarias. Esta disolución se filtra por filtros esterilizantes, se dosifica en sus envases definitivos y finalmente se liofiliza (figura 3.13). La utilización de polvos liofilizados está destinada fundamentalmente a principios activos sensibles a la oxidación y termolábiles, y que serían destruidos o afectados muy negativamente por la esterilización térmica. Los mayores inconvenientes de la técnica derivan del pequeño número de disolventes que pueden utilizarse y de su elevado coste.

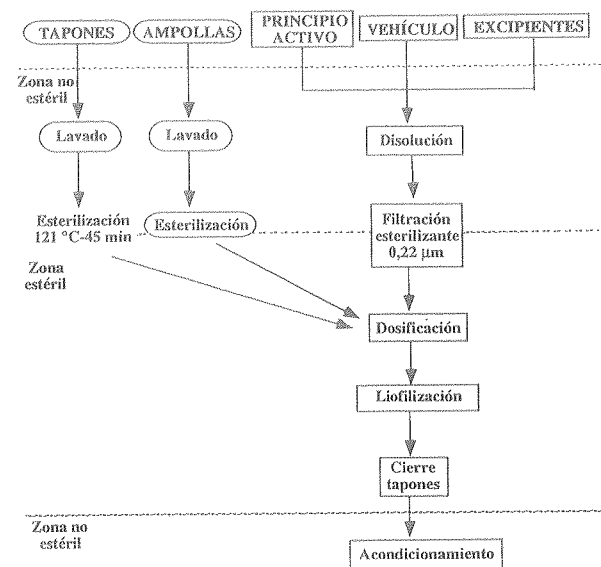


FIGURA 3.13. Esquema de la fabricación de polvos liofilizados de uso parenteral y esterilizados por filtración.

3.6.3. Dosificación

Una vez que los envases estériles y la mezcla medicamentosa llegan a la sala estéril, las máquinas dosificadoras llenan los recipientes con el volumen prescrito de la misma. Hay dos métodos diferentes de dosificación:

- Dosificación colectiva a vacío (utilizado para ampollas de doble punta).
- Dosificación unitaria (para ampollas de cuello ancho, viales y frascos).

La dosificación en ampollas de doble punta raramente se usa para preparaciones inyectables, por lo que aquí se tratará únicamente la dosificación unitaria. En el cuello ancho de la ampolla o por la boca del vial o frasco se introduce una aguja con la que se inyecta un volumen determinado de solución. Para la dosificación en ampollas se utilizan máquinas equipadas (figura 3.14) con jeringas de precisión, que dosifican la cantidad exacta de líquido que se introduce en cada ampolla. En el mismo aparato, se cierra la ampolla por rotación en una llama dirigida al cuello y cuyas extremidades se sujetan con unas pinzas que producen el estiramiento durante la fusión del vidrio. El rendimiento por hora de estas máquinas es del orden de 1.200 a 3.600 ampollas, según el número de puntos de llenado.

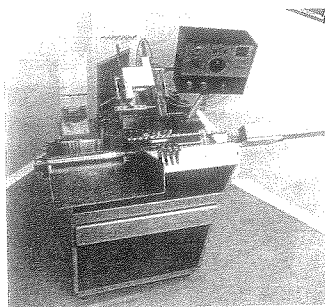


FIGURA 3.14. Máquina para la dosificación y cierre de ampollas.

En algunas máquinas más complejas existe también la posibilidad de desplazar, antes del llenado, el aire de la ampolla con un gas inerte, como el nitrógeno o el CO_2 . Este tipo de máquinas está destinado a la dosificación de fármacos o formulaciones fácilmente oxidables.

En el caso de los viales y los frascos las máquinas son algo diferentes y, en vez de tener una llama, permiten el cierre con un material plástico, caucho o elastómero, sellándolo con una cápsula de aluminio.

En la dosificación de líquidos en ampollas y viales se suele recomendar llenar los recipientes un poco más para evitar problemas al llenar las jeringas (cuadro 3.10).

CUADRO 3.10
Exceso de volumen recomendado en la dosificación de inyectables
(Farmacopea Americana)

VOLUMEN DEL INYECTABLE (ml)	EXCESO DE VOLUMEN PARA LÍQUIDOS FLUIDOS (ml)	EXCESO DE VOLUMEN PARA LÍQUIDOS VISCOSOS (ml)
0,5	0,10	0,12
1,0	0,10	0,15
2,0	0,15	0,25
5,0	0,30	0,50
10,0	0,50	0,75
20,0	0,60	0,90
30,0	0,80	1,20
50,0 o más	2%	3%

La dosificación de polvos estériles ha de ser siempre aséptica. El polvo se puede dosificar en ampollas o, más a menudo, en viales por pesada o medida volumé-

trica. También se puede realizar la dosificación en forma de solución estéril, que luego se liofiliza en los recipientes.

Los principios activos pulverulentos y secos se envasan en forma de polvo estéril en el envase definitivo. El polvo se puede acondicionar en el envase definitivo con o sin excipientes.

3.6.4. Esterilización

En general, las preparaciones destinadas a la vía parenteral se esterilizan en autoclave a una temperatura de 121°C durante 30 minutos (figura 3.15). En casos especiales se puede utilizar también el calor seco ($150\text{--}180^\circ\text{C}$ durante 1 o 1,5 horas) o la filtración esterilizante anterior a la dosificación (para productos termolábiles).

Cuando la esterilización en autoclave no es practicable debido a la naturaleza de los ingredientes, los componentes de la preparación que sean sensibles a la temperatura se pueden esterilizar por otros medios apropiados y ser añadidos en condiciones asépticas al disolvente esterilizado o a la mezcla estéril de todos los demás componentes esterilizados en autoclave.

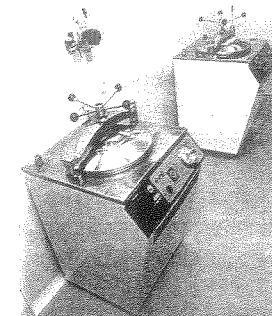


FIGURA 3.15. Autoclaves utilizados para la esterilización de inyectables.

La esterilización por autoclave de una suspensión puede alterar su viscosidad y afectar a la capacidad del vehículo para suspender el principio activo. Del mismo modo, la esterilización térmica puede cambiar el tamaño de partícula del polvo suspendido, modificando las características farmacéuticas y terapéuticas de la preparación.

Si se colocan las ampollas en el autoclave boca abajo, las que no estén bien selladas se vaciarán y así se podrán eliminar las que estén defectuosas. Otra posibilidad es colocar las ampollas, recién salidas del autoclave y aún templadas, en un

baño frío coloreado para conocer la calidad del cierre por fusión; si la ampolla está mal cerrada el colorante penetrará en ella.

3.6.5. Acondicionamiento final

Una vez que el producto está envasado y estéril, los envases se lavan con soluciones detergentes, se aclaran y se secan. En caso de soluciones inyectables, después de este lavado se procede al control de limpieza para garantizar la ausencia de partículas en suspensión visibles en condiciones de iluminación específicas.

Finalmente, se etiquetan todos los envases y se hace constar el nombre de la especialidad, el número de lote, la fecha de caducidad, la vía de administración, el tipo de inyectables y, si es necesario, el modo de reconstitución. Por último, se colocan los envases en estuches de papel o cartón.

Algunos preparados inyectables se empaquetan como sólidos, generalmente junto con un envase con el disolvente adecuado a su reconstitución, que puede contener o sólo el vehículo o el disolvente junto con la totalidad o parte de los excipientes. Si este líquido no estuviera incluido se deberá indicar de qué manera y con qué disolvente se hará la reconstitución (agua p.p.i., solución para inyección de NaCl, etc.).

3.7. Control de inyectables de pequeño volumen

La mayoría de los controles a los que se deben someter los inyectables figuran en las farmacopeas, aunque, para mejorar la caracterización de la preparación, a menudo se realizan otros que deberán figurar en los PET de cada laboratorio. Los controles más importantes que hay que efectuar son los de:

- Limpidez.
- Esterilidad.
- Ausencia de pirógenos.
- Sellado de envases (prueba de cierre hermético).
- Uniformidad de contenido.
- Valoración del principio activo.
- Rotulado.

En algunos casos, y dependiendo del tipo de producto formulado, éste será sometido a controles más específicos de:

- Isotonicidad.
- pH.
- Viscosidad.

- Densidad.
- Eficacia del sistema conservante antimicrobiano.

3.7.1. Preparaciones inyectables

En preparaciones inyectables que contengan vehículos no acuosos, el control de esterilidad se realizará tras la filtración de la preparación por un filtro estéril, que a continuación se pondrá en un medio de cultivo. Actuando así, la interpretación de los resultados no estará influenciada por la presencia de otros disolventes distintos del agua.

En el caso de preparaciones inyectables tipo suspensión, es conveniente que la dispersión de las partículas en el vehículo sea de fácil obtención por agitación de la ampolla y que dure lo suficiente como para facilitar la inyección sin que aparezcan fenómenos de sedimentación en la aguja hipodérmica. Por ello, es necesario controlar la cristalización y la distribución de tamaños de las partículas y que el sedimento no se aglomere irreversiblemente en el recipiente.

Además, las suspensiones inyectables de bajo contenido en principio activo (inferior a 2 mg o cuando el principio activo representa menos del 2% de la masa total) deben someterse a un ensayo de uniformidad de contenido.

3.7.2. Polvos de uso parenteral

Los polvos de uso parenteral se someterán a control de uniformidad de contenido y de masa. El ensayo de uniformidad de masa consiste en pesar individualmente 20 unidades tomadas al azar y determinar la masa media. El límite de desviación respecto a la masa media es de $\pm 10\%$, pero el lote cumplirá el requisito de uniformidad de masa si son sólo dos unidades las que rebasan este límite, sin exceder de $\pm 20\%$. El ensayo de uniformidad de contenido se aplicará a los polvos de uso parenteral cuyo contenido en principio activo sea inferior a 2 mg, suponga menos del 2% de la masa total o cuando la masa total de la preparación sea inferior a 40 mg.

Todas las preparaciones en forma de polvos se han de someter a un control de velocidad de reconstitución. Además, los que deban dar lugar a una suspensión, habrán de pasar por un control de puesta en suspensión. Finalmente, cuando son liofilizados, hay que controlar la humedad residual.

3.8. Formas parenterales de gran volumen

Las formas parenterales de gran volumen se definen como aquellas soluciones estériles de volumen igual o superior a 100 mL, destinadas a ser inyectadas a tra-

vés de la piel o las mucosas, de manera que las sustancias activas pasen directamente a los vasos sanguíneos, los órganos, los tejidos o las heridas. Se envasan en dosis únicas, tanto en recipientes de vidrio como de plástico (figura 3.16).

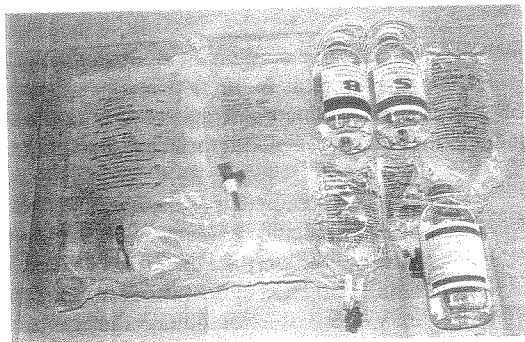


FIGURA 3.16. Diversas soluciones parenterales de gran volumen.

La elaboración de estas formas farmacéuticas, al igual que la del resto de los inyectables, precisa una metodología específica para conseguir preparados que reúnan los requisitos de esterilidad, pirógenos, partículas materiales y otros contaminantes.

En la formulación de estos preparados no se incluyen conservantes, ya que con los volúmenes que se infunden se administrarían cantidades que podrían resultar tóxicas.

Estas formas parenterales se emplean para fines muy diversos y esto hace que se pueda hablar de diferentes tipos de preparados:

- Soluciones de gran volumen para uso intravenoso (fluidos intravenosos).
- Soluciones para irrigación.
- Soluciones para diálisis.
- Soluciones cardioplégicas.

Se excluyen de este grupo tanto la sangre como sus derivados.

3.8.1. Soluciones de gran volumen para uso intravenoso, o fluidos intravenosos

Se denominan “fluidos intravenosos” o “fluidos para infusión” a las soluciones de gran volumen administradas por vía intravenosa.

Estos fluidos se infunden directamente en el sistema circulatorio. Por ello, para minimizar la aparición de irritación o flebitis en los vasos sanguíneos conviene que sean soluciones isotónicas con el plasma. A veces, también se emplean soluciones no isotónicas y en ese caso se administran en venas de gran calibre.

En el ámbito hospitalario, más de la mitad de los pacientes ingresados reciben alguna forma de terapia intravenosa durante su estancia hospitalaria. Pueden precisar la administración de fluidos intravenosos por distintas causas: incapacidad para ingerir oralmente las cantidades necesarias de fluidos, electrolitos o calorías; la aparición de alteraciones hidroelectrolíticas o pérdida significativa del volumen de sangre. Así, las aplicaciones terapéuticas más usuales de estos fluidos intravenosos incluyen:

- Aporte de necesidades corporales básicas hidroelectrolíticas y de glucosa.
- Correctores de los desequilibrios hidroelectrolíticos.
- Correctores de los desequilibrios ácido-base.
- Expansores o sustitutos del plasma.
- Aporte de elementos nutricionales.

Además de estos fines, se están usando mucho como vehículos para la administración de otros fármacos intravenosos, tanto diluidos en minibolsas (fluidos de 100 a 250 mL) como en fluidos de 500 y 1.000 mL (muy empleados para medicamentos citostáticos). Así, la industria farmacéutica está proporcionando diversos fármacos premezclados (teofilina, ranitidina, lidocaína, metronidazol, gentamicina) y en los hospitales se realizan mezclas intravenosas de gran volumen con muy distintos fármacos (figura 3.17).

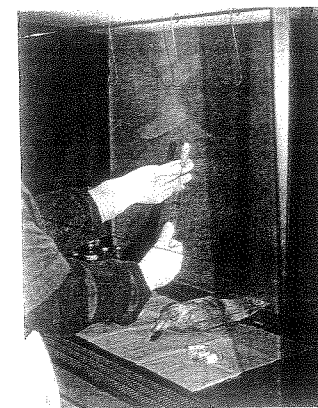


FIGURA 3.17. Preparación de una mezcla intravenosa.

A) Principios de la fluidoterapia intravenosa (FTIV)

En el organismo, en condiciones normales, la proporción entre agua y electrolitos, carbohidratos y proteínas se mantiene en unos márgenes estrechos por combinación de la ingesta, metabolismo y excreción. En muchas situaciones de enfermedad o trauma se alteran los mecanismos homeostáticos normales y es entonces cuando aparecen alteraciones hidroelectrolíticas. El empleo de la fluidoterapia intravenosa (FTIV) tiene como objeto evitar estas situaciones de desequilibrio o corregirlas si aparecen, aunque su utilización resulta frecuentemente complicada, debido a que estas alteraciones suelen estar asociadas a diferentes fallos de la función hepática y renal y del sistema cardiovascular, respiratorio u hormonal.

Los fluidos que normalmente se administran por vía intravenosa son soluciones de electrolitos, soluciones de dextrosa con o sin electrolitos, preparados de nutrientes intravenosos, expansores del plasma y soluciones osmóticas. Para un uso racional de las mismas es preciso tener en cuenta ciertos aspectos fisiológicos.

1. Fisiología del balance hídrico

El agua es el componente más abundante del cuerpo humano y supone aproximadamente el 60% del peso corporal. Este porcentaje varía en función del sexo, la edad y la proporción de tejido adiposo.

El agua corporal está dividida en dos compartimentos: extracelular e intracelular (figura 3.18). En un hombre adulto, no obeso, el agua intracelular, constituida por la suma del agua contenida en todas las células, representa entre el 40 y el 45% del peso corporal. El agua extracelular se subdivide en dos compartimentos:

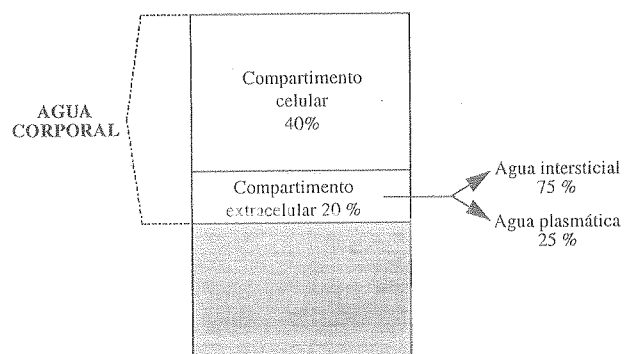


FIGURA 3.18. Distribución del agua corporal en el cuerpo humano.

el intersticial (11-15% del peso corporal) y el vascular o plasmático (5% del peso corporal total). El agua extracelular se mueve a través del sistema circulatorio y linfático y contiene, en solución o suspensión, plasma, electrolitos, vitaminas, minerales, proteínas, nutrientes y materiales de desecho.

El agua difunde a través de las membranas celulares a las células, donde ocurren las reacciones esenciales para la vida. Esta distribución del agua entre fluido celular y extracelular depende del número de partículas osmóticamente activas en cada compartimento. Los solutos osmóticos dentro de la célula son potasio (el principal), magnesio, proteínas y fosfato. En el espacio extracelular son el sodio y sus aniones, el cloruro y el bicarbonato (figura 3.19).

La osmolaridad sérica fisiológica (concentración osmótica) es, como ya se indicó, de aproximadamente 280 miliosmoles por litro (0,028 osmoles/100 mL). La ecuación usada para determinar la osmolaridad plasmática es:

$$P_{osm} = 2 \times Na + (glucosa/18) + (N_2/2,8) \quad [3.18]$$

donde P_{osm} es la presión osmótica plasmática (expresada en mOsm/L); Na , la concentración en mEq/L de iones sodio; $glucosa$, la concentración de este soluto en mg/dL, y N_2 , la concentración de nitrógeno ureico expresada en mg/dL.

Cuando la concentración de iones cambia en algún compartimento, el agua pasa a través de las membranas celulares para restablecer el equilibrio osmótico. El gradiente de concentración de sodio y potasio intracelular y extracelular se mantiene por transporte activo que requiere energía.

Fluido intracelular		Fluido extracelular	
	mEq/L		mEq/L
Na	10	Na	142
K	141	K	4
Mg	58	Mg	4
Ca	-	Ca	5
HPO	2-75	HPO	2-4
Cl	4	Cl	103
HCO	3-10	HCO	3-25

FIGURA 3.19. Distribución corporal de electrolitos.

2. Requisitos para el mantenimiento del equilibrio hidroelectrolítico

El balance hidroelectrolítico se consigue por un equilibrio dinámico de entradas y salidas. El agua se añade al organismo en la ingestión de alimentos y bebidas, así como mediante la producida por el metabolismo. El agua del organismo se pierde en la orina, las heces, el sudor y la respiración. La aparición de vómitos y diarrea o el drenaje de secreciones corporales pueden ser causa de un rápido desequilibrio de agua y electrolitos.

La cantidad de agua que se precisa para reemplazar las pérdidas insensibles (sudor, respiración) y mantener una diuresis fisiológica (1 a 1,5 L) varía con el tamaño corporal. Se puede hacer un cálculo aproximado mediante la regla siguiente:

$$1500 \text{ mL (por los 20 primeros kg de peso)} + 20 \text{ mL/kg} \times (\text{peso corporal} - 20) \quad [3.19]$$

Para un adulto esto supone unas necesidades de unos 30-40 mL/kg/día (entre 2.000 y 3.000 mL/día). Debe tenerse en cuenta que las pérdidas insensibles varían en gran medida por la fiebre, la temperatura ambiente, la humedad, el sudor.

Para cubrir las necesidades electrolíticas, sobre todo a corto plazo, se incluirá la administración de sodio y potasio. Las deficiencias de otros electrolitos se desarrollan más lentamente y no siempre se dan durante una terapia de corta duración. Normalmente, se añaden de 70 a 140 mEq/día de sodio y suelen ser suficientes entre 40 y 80 mEq de potasio. Para reducir al mínimo el catabolismo proteico e impedir la cetosis es necesario administrar glucosa (un mínimo de 100 g/día). Así, la mayoría de los regímenes de fluidoterapia intravenosa recomendados para el mantenimiento de la homeostasis hidroelectrolítica son a base de soluciones de cloruro sódico al 0,9%, junto con soluciones de glucosa al 5% a las que se añade potasio, o de soluciones glucosalinas con potasio.

3. Alteraciones hidroelectrolíticas

La concentración sérica de sodio es el principal determinante del volumen intravascular. Ingestas o excreciones anormales de sal y agua modifican esta concentración. Estas alteraciones también influyen en el volumen del fluido intersticial, ya que ambos compartimentos están en equilibrio. La concentración sérica normal de sodio se considera entre 135-145 mEq/L. Si los niveles son superiores, se denomina "hipernatremia", y si son inferiores, "hiponatremia". Estos términos son imprecisos ya que se refieren a una concentración y no indican si la alteración es resultado de cambios en la cantidad corporal total de sodio, de agua o de ambos.

La hipernatremia es casi siempre resultado de un déficit de agua libre, pero también puede deberse a una ingesta excesiva de sal (si la función renal es normal, esto es casi imposible). El tratamiento será distinto si la causa es por exceso de sodio o por pérdida de agua. La hipernatremia por déficit de agua (deshidratación

hipertónica) indica un descenso en el agua corporal total, no sólo en el volumen intravascular. La cantidad de agua libre necesaria para restablecer los valores a la normalidad se puede estimar comparando el volumen normal de agua corporal con el actual:

$$\text{Déficit de agua (L)} = [1 - (140/\text{Na}) \text{ sérico (mEq/L)}] \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,6 \quad [3.20]$$

La reposición del déficit de agua se realizará mediante soluciones sin electrolitos como la glucosa al 5%, además de las posibles necesidades de otros electrolitos. En el caso de un exceso de sodio, el tratamiento consistirá en la eliminación directa del sodio del organismo. Esto conlleva el uso de diuréticos y glucosa al 5%, para incrementar la eliminación mientras se mantiene el agua corporal total.

En el caso de la hiponatremia, debe determinarse la causa antes de iniciar el tratamiento. Puede ser el resultado de una dilución o de una depleción. En la hiponatremia dilucional el sodio corporal total está aumentado, pero el agua corporal lo está en mayor grado. La concentración baja de sodio es un estímulo para la ADH (hormona antidiurética) y la aldosterona y provoca una retención corporal de agua y sal. Los pacientes presentan una situación edematosa. Se debe realizar una restricción en el aporte de sal y agua, sin que sea tan agresiva que comprometa el volumen intravascular.

La hiponatremia por depleción es una disminución en el sodio corporal total, con o sin déficit de agua. La etiología más usual son las pérdidas gastrointestinales debidas a vómitos, una terapia excesiva con diuréticos o el reemplazo de pérdidas insensibles con fluidos sin electrolitos. El déficit de sodio se puede calcular con la siguiente ecuación:

$$\text{Déficit de sodio (mEq)} = [140 - \text{Na sérico (mEq/L)}] \times \text{peso corporal (kg)} \times 0,6 \quad [3.21]$$

Las soluciones de reemplazo adecuadas serán las de cloruro sódico al 0,9%, además de los electrolitos de mantenimiento. En el caso de situaciones prolongadas de vómitos, diarreas o fístulas gastrointestinales, se produce una pérdida de agua y solutos del organismo. La composición de estos fluidos dependerá del área afectada (cuadro 3.11). En la FTIV que se realice, además de las necesidades de mantenimiento, se tendrán en cuenta estas pérdidas específicas.

B) Descripción de soluciones intravenosas de gran volumen

Existe un número muy elevado de soluciones estériles acuosas de gran volumen para su empleo como FTIV. Esto es porque los laboratorios farmacéuticos intentan diseñar formulaciones específicas que cubran las diversas situaciones que se pueden presentar. En la práctica se emplean un número muy inferior de preparaciones.

CUADRO 3.11
Composición electrolítica de fluidos corporales (mEq/L)

	VOLUMEN (mL/24h)	pH	Na ⁺	K ⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	DESEQUILIBRIO PROBABLE
Fluido gástrico	2.500	1-3	10-115	1-35	90-150	0-15	Alcalosis metabólica pérdida K, Na
Bilis	500	7-8	130-160	3-12	90-120	40-50	Acidosis metabólica, pérdida Na
Fluido pancreático	700	8	115-150	3-8	55-95	60-120	Acidosis metabólica
Yeyuno	-	7,8-8	85-150	2-10	45-125	20-35	Acidosis metabólica, pérdida Na, K
Ileostomía	-	7,8-8	40-50	3-5	20-30	-	Alteraciones diversas

Todas las soluciones intravenosas contienen partículas de soluto que pueden ser electrolitos en forma ionizada (Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO₃⁻...) y partículas no ionizables, como la glucosa, la levulosa y el manitol, entre otras.

Para cuantificar la concentración de soluto en estas soluciones se utilizan diversas nomenclaturas que aparecen en vademécums y en las etiquetas de los productos, como:

- Peso por unidad de volumen. Las unidades más frecuentes son g/L, mg/L, mg/dL, mg/mL. También hay productos etiquetados en porcentaje (por ejemplo: solución de cloruro sódico en agua al 0,9 %).
- Moléculas por unidad de volumen. Se expresa generalmente como molaridad (número de moles por unidad de volumen): mM o M.
- Número de cargas eléctricas por unidad de volumen. Se expresa generalmente como equivalentes. Se refiere sólo a partículas con carga y la unidad más corriente es mEq/L.

A gran escala, las soluciones de gran volumen de uso intravenoso se clasifican en soluciones de mantenimiento y rehidratación, soluciones correctoras del equilibrio ácido-base, soluciones coloidales y otras soluciones.

1. Soluciones de mantenimiento y rehidratación

En el cuadro 3.12 se presenta una muestra de este tipo de soluciones en España, con sus características principales.

CUADRO 3.12
Algunas de las soluciones parenterales de gran volumen más utilizadas para FTIV
(concentración de electrolitos en mEq/L)

	GLUCOSA (g/L)	Na	K	Ca	Mg	Cl	ACETATO	LACTATO	GLUCONATO	FOSFATO	CITRATO	pH	π ¹
A	50	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	4	278
B	-	154	-	-	-	154	-	-	-	-	-	5,5	308
C	-	342	-	-	-	342	-	-	-	-	-	-	684
D	25-50	56-154	-	-	-	56-154	-	-	-	-	-	4	-
E	35-50	-	20-50	-	-	20-50	-	-	-	-	-	-	-
F	-	147	4	4,5	-	156	-	-	-	-	-	6,5	310
G	-	130	4	3	-	109	-	28	-	-	-	6,5	272
H	-	140	5	-	3	98	27	-	-	-	-	7,4	294
I	50	140	5	-	3	98	27	-	23	-	-	5,5	547
J	-	137	10	5	3	102	47	-	23	-	5,9	-	579
K	50	142	10	5	3	103	47	-	-	-	7,5	6,0	559
L	50	38	35	-	-	36	-	20	-	15	-	5,5	387

A: glucosa 5%.
B: cloruro sódico 0,9%.
C: cloruro sódico 2%.
D: glucosalina.
E: glucopolásica.
F: Ringer.
G: Ringer lactato.
H: Plasmalyte®.
I: Plasmalite® en glucosa.
J: Normalon® R.
K: Isolyte® E.
L: Isolyte® M.

¹ Osmolaridad en miliosmoles/litro.

Según su composición, las soluciones de mantenimiento y rehidratación se dividen en:

- *Soluciones de carbohidratos.* Las más usuales son las de glucosa en agua p.p.i. (normalmente al 5%). Resultan casi isotónicas con el plasma, pero hay que tener en cuenta que la glucosa no se queda en el espacio extracelular. Una vez administrada pasa al espacio intracelular, donde se metaboliza. Por esta razón, las soluciones de glucosa se considerarán hipotónicas, a no ser que contengan otros solutos. Otras posibles soluciones de carbohidratos son las de levulosa.
- *Soluciones electrolíticas.* Las más empleadas son las soluciones de cloruro sódico al 0,9% en agua p.p.i. y la solución de Ringer lactato. El cloruro sódico 0,9% es isotónico y contiene 154 mEq/L de sodio y de cloro. Resulta muy adecuada para corregir pérdidas o depleción del volumen intravascular. La solución de Ringer lactato tiene, aproximadamente, la concentración electrolítica del espacio extracelular.
- *Soluciones glucoelectrolíticas.* Las más características son las soluciones glucosalinas compuestas por agua p.p.i., glucosa y cloruro sódico, en distintas proporciones. Sirven para hidratar y reemplazar fluidos. Al no tener potasio son apropiadas para la rehidratación inicial cuando se desconoce la situación de la función renal. Existen también diversas formulaciones, que se suelen denominar “equilibradas” y “de reemplazo”, compuestas por agua p.p.i., glucosa (u otro carbohidrato) y diversos iones (Na^+ , K^+ , Mg^{2+} , Cl^- , lactato, fosfato). Su empleo no está muy extendido, ya que su composición no se encuentra muy bien definida y un mal uso puede llevar a desequilibrios electrolíticos.

Tradicionalmente se han empleado envases de 500 y 1.000 mL para FTIV, pero también se ha comercializado una solución glucopolielectrolítica de 2.000 mL.

2. Soluciones correctoras del equilibrio ácido-base

Hay diversas soluciones de sales simples en agua y en diversas concentraciones: cloruro amónico, lactato sódico, bicarbonato sódico (cuadro 3.13).

3. Soluciones coloidales

Diversas situaciones (trauma, isquemia tisular, endotoxemia, hipoalbuminemia) pueden llevar a una disminución importante del volumen plasmático circulante (hipovolemia) por daño de las membranas capilares o por alteración en las fuerzas hidrostáticas y oncóticas que gobiernan el movimiento de los fluidos.

Para expandir un volumen de sangre deplecionado, además de las soluciones de cloruro sódico 0,9 % y Ringer lactato (isotónicas con el líquido extracelular y

efectivas para mantener el volumen circulatorio), se emplean soluciones coloidales. Éstas ejercen una presión coloidal osmótica similar a la de las proteínas plasmáticas, que equilibra la distribución de agua entre el espacio intravascular y el intersticial (cuadro 3.14).

CUADRO 3.13
Soluciones de gran volumen correctoras del equilibrio ácido-base

	CONCENTRACIÓN	PRESENTACIONES (mL)	INDICACIÓN
Bicarbonato sódico	1/6 M 1 M	100, 250, 500, 1000 250	Acidosis metabólica, reposición sodio
Cloruro amónico	1/6 M	500	Alcalosis metabólica
Lactato sódico	1/ M	250, 500, 1000	Acidosis metabólica

CUADRO 3.14
Soluciones coloidales no plasmáticas

SOLUCIONES DE DEXTRANO	Dextrano 10% (P.M.: 40.000) con glucosa 5% Dextrano 6% (P.M.: 40.000) con NaCl 0,9% Dextrano 10% (P.M.: 40.000) con NaCl 0,9% Dextrano 6% (P.M.: 70.000) con glucosa 5% Dextrano 6% (P.M.: 70.000) con NaCl 0,9% Presentación: 100, 250, 500 mL
SOLUCIONES DE HIDROXIETILALMIDÓN (Expafusin®)	Hidroxiethylalmidón 6% (P.M.: 40.000) con electrolitos Presentación: 500 mL
SOLUCIONES DE GELATINA (Geloplasma®)	Gelatina 3% con electrolitos Presentación: 500 mL

Las soluciones coloidales han de ser capaces de mantener su efectividad durante varias horas, permanecer estables en un amplio intervalo de temperaturas, estar libres de pirógenos, antígenos y microorganismos, metabolizarse y eliminarse sin causar efectos adversos al paciente y no producir hemólisis.

Estos productos no tienen capacidad de transportar oxígeno, ni contienen proteínas plasmáticas o factores de coagulación.

4. Otras soluciones intravenosas de gran volumen

En este grupo se incluyen las de manitol (10-20%); la administración intravenosa de manitol produce diuresis osmótica. Está indicado en la profilaxis de la oliguria por necrosis tubular, en el tratamiento del edema cerebral y para aumentar la diuresis.

3.8.2. Otras soluciones parenterales de gran volumen

Aunque las soluciones para irrigación y diálisis se asemejan a los fluidos intravenosos en muchos aspectos, tienen la característica de no administrarse directamente al sistema venoso. Su elaboración está sujeta a los mismos estrictos controles que la de los fluidos intravenosos, aunque muchos de ellos se envasan en recipientes de volumen muy superior a los 1.000 mL y pueden estar diseñados para vaciarse rápidamente.

A) Soluciones para irrigación

1. Soluciones de irrigación quirúrgica

Se emplean tópicamente para el lavado y baño de tejidos corporales y heridas. Las soluciones más utilizadas con este fin son el cloruro sódico 0,9 % y el agua estéril p.p.i. para irrigación.

2. Soluciones de irrigación urológica

Son de uso común en procesos quirúrgicos urológicos. Se emplean en grandes cantidades durante la intervención y ayudan a mantener la integridad del tejido, eliminar la sangre y proporcionar un campo de visión limpio al cirujano. Las más usuales son:

- Solución de glicina para irrigación (Uromatic® glicina). La glicina se emplea para eliminar el riesgo de hemólisis en procedimientos quirúrgicos transuretrales. Se trata de un aminoácido relativamente poco tóxico, no hemolítico y muy poco ionizable, que se presenta en soluciones al 1,5% en agua p.p.i. (ligeramente hipotónica, 200 mosm/L) y en envases de 1.000 y 3.000 mL con un pH entre 4,5-6,5.
- Solución de cloruro sódico al 0,9% para irrigación (Uromatic® cloruro sódico). Son soluciones de cloruro sódico para inyección, en envases de 1.000, 3.000 y 5.000 mL.

B) Soluciones para diálisis

La diálisis es una modalidad terapéutica para el tratamiento de la enfermedad renal terminal. Es el procedimiento por el que solutos, que normalmente se eliminan por el riñón, se eliminan de la sangre por difusión a través de una membrana semipermeable a la solución de diálisis. En la diálisis peritoneal se infunde una

solución de glucosa y electrolitos mediante un catéter en la cavidad peritoneal. El peritoneo del paciente sirve como membrana de diálisis a través de la cual solutos y fluidos del paciente se difunden en el líquido de diálisis.

Estas soluciones necesitan tener una concentración mínima de glucosa del 1,5% para estimular el movimiento de partículas moleculares pequeñas (urea, potasio) de la circulación peritoneal al líquido dializante. Existen soluciones de diálisis peritoneal con concentraciones de glucosa del 1,36 al 4,25%. Las soluciones no contienen potasio; sin embargo, éste se puede añadir extemporáneamente para compensar una hipokalemia. El cuadro 3.15 refleja los contenidos más usuales en iones de dichas soluciones.

CUADRO 3.15
Composición de las soluciones de diálisis peritoneal y hemodiálisis

	DIÁLISIS PERITONEAL	HEMODIÁLISIS
Glucosa (g/dL)	1,36-4,25	0,15-0,20
Na ⁺ (mEq/L)	127-139	135-140
K ⁺ (mEq/L)	0,0-2,0	0,0-2,0
Ca ²⁺ (mEq/L)	2,50-3,50	3,25-4,25
Mg ²⁺ (mEq/L)	0,50-1,50	1,5-2,0
Cl ⁻ (mEq/L)	98-111	100-112
Lactato (mEq/L)	35-45	35-45
Acetato (mEq/L)	—	35
Osmolaridad (mosm/L)	347-486	286-301

C) Soluciones cardioplégicas

Son soluciones que se utilizan en la cirugía a corazón abierto desde comienzos de los años 70. Con ellas ha aumentado la seguridad en este tipo de intervenciones quirúrgicas. Se pretende conseguir un miocardio flácido e inmóvil y un campo operatorio con menos sangre para evitar la embolia aérea.

Las soluciones cardioplégicas protegen el miocardio durante la cirugía cardíaca. El daño intraoperatorio puede sobrevenir por isquemia durante el aislamiento de la aorta y durante la reperfusión a causa de fenómenos destructivos. El efecto positivo de estas soluciones radica en la rápida inducción y total parada de la actividad eléctrica del corazón.

Se trata de soluciones que pueden ser desde isoosmóticas hasta hiperosmóticas, aunque a menudo se preparan hiperosmóticas para minimizar el edema miocárdico que se produce durante la isquemia y reperfusión. Para ello, se puede añadir sodio, glucosa, manitol, coloides o una combinación de éstos. En cuanto al

pH son ligeramente alcalinas (7,4-7,6) para compensar la acidosis metabólica que acompaña a la isquemia miocárdica.

Las soluciones cardiopléjicas se pueden clasificar en dos tipos, extracelular e intracelular, según la concentración iónica de cada solución (cuadro 3.16). Las extracelulares se basan en la concentración iónica extracelular. Así, el calcio y el sodio están presentes en concentraciones normales o ligeramente reducidas. La parada se produce por una moderada elevación del potasio, aunque también puede ir acompañada de una combinación de potasio y magnesio. Las soluciones cardiopléjicas intracelulares difieren de las extracelulares en que no contienen calcio y poco o nada de sodio. Estas soluciones mimetizan la composición del fluido intracelular y provocan la parada por la depleción de sodio y calcio.

CUADRO 3.16
Ejemplo de posible composición de soluciones cardiopléjicas (en mM)

	EXTRACELULAR	INTRACELULAR
Cloruro sódico	83	12
Cloruro potásico	30	10
Cloruro cálcico	0,5	-
Bicarbonato sódico	27	-
Cloruro magnésico	-	2
Glucosa	28	-
Manitol	-	239

Para su preparación hay tres métodos:

- *Preparación propia.* Muchos hospitales preparan sus propias soluciones de cardioplejia en el Servicio de Farmacia a partir de soluciones estériles comercializadas.
- *Sistema de kit.* Otra posibilidad es proporcionar al perfusionista un equipo que contenga los componentes de la solución. Se dispensan desde el Servicio de Farmacia en el envase original y se mezclan en el momento de su empleo.
- *Soluciones comercializadas.* La industria farmacéutica ofrece algún tipo de soluciones cardiopléjicas como formulaciones magistrales. La ventaja de éstas reside en que han sido sometidas a un control de calidad mucho más exigente. Tienen la gran desventaja de no acomodarse a la práctica de algunos cirujanos, ya que muchas veces emplean una concentración de potasio alta en la inducción y después la reducen.

3.9. Nutrición parenteral

La nutrición parenteral total (NPT) consiste en el aporte de sustancias nutritivas por vía intravenosa para satisfacer las necesidades nutricionales del paciente: fluidos, hidratos de carbono, grasas, proteínas, electrolitos, vitaminas y elementos traza.

La nutrición parenteral tiene bastantes indicaciones en la práctica clínica habitual; en general, se emplea en pacientes que no pueden utilizar su tracto gastrointestinal o cuando se desea que esté en reposo por cuestiones terapéuticas. Con ello se pretende mantener un estado nutricional óptimo en el paciente, previniendo la desnutrición.

Para realizar este aporte existen preparaciones inyectables para infusión que sirven de fuente para cada macronutriente específico (proteínas, hidratos de carbono y grasas), así como distintas preparaciones inyectables para aportar las necesidades en micronutrientes (electrolitos, vitaminas y elementos traza).

Los nutrientes se pueden administrar empleando diversos métodos. Una primera forma sería hacer la infusión de los distintos nutrientes por separado (en su envase original), utilizando un sistema de infusión, común. Esto obliga a realizar un gran número de manipulaciones en la vía de infusión, con lo que se incrementa el riesgo de contaminación e infección; por ello se tiende a que no sea una práctica común en el medio hospitalario. Otro procedimiento consiste en administrar, en un único envase, una mezcla de hidratos de carbono y aminoácidos junto con los micronutrientes (*mezcla binaria*), y realiza el aporte graso por separado (técnica muy usada en los hospitales americanos). Una última variante es reunir todos los componentes de la mezcla nutritiva en un envase único (aminoácidos, hidratos de carbono, grasas, electrolitos, vitaminas y elementos traza). Esta forma de nutrición parenteral es la que se denomina “mezclas ternarias” o “todo en uno” (*all in one*).

En este capítulo se hará referencia a la nutrición parenteral como mezcla ternaria, ya que es la práctica más extendida en los hospitales españoles y, aunque presenta una serie de inconvenientes, la seguridad de su empleo y sus ventajas son evidentes (cuadro 3.17). Estas preparaciones se elaboran normalmente en los Servicios de Farmacia de los hospitales partiendo de soluciones base. Esto obliga a los Servicios de Farmacia a disponer de zonas de preparación adecuadas a los requisitos de elaboración, así como del personal capacitado para la manipulación aséptica de estos preparados, y a realizar una serie de controles que validen tanto el ambiente de la zona de trabajo como el proceso de elaboración y la mezcla final.

Las NPT se formulan como soluciones hipertónicas (por encima de los 1.000 miliosmoles/L), lo que obliga a infundirlas en el sistema circulatorio por venas de gran flujo sanguíneo. La vena cava superior es la más empleada y para abordarla se realiza una punción percutánea en las venas próximas: subclavia, yugular interna y externa. Estas vías de acceso venoso se denominan “vías de acceso central”.

Si se emplean venas periféricas de menor flujo, se habla de “nutrición parenteral periférica” (NPP), que debe estar formulada con una osmolaridad menor (por debajo 700-800 miliosmoles/L). Esto obliga a infundir grandes volúmenes de nutrientes para cubrir las necesidades del paciente o a realizar mezclas que no alcancen estos requisitos. La vía de acceso ha de ser rotada frecuentemente (cada 36-72 horas) por la aparición de eritema, edema o dolor. Por todo ello, la NPP está indicada en situaciones específicas en que se la requiera durante poco tiempo y se deseen evitar los peligros del cateterismo por vía venosa central.

CUADRO 3.17
Ventajas e inconvenientes de las mezclas “todo en uno”

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none">• Garantizan el equilibrio de los procesos homeostáticos corporales• Su administración es fácil, reducen el tiempo de atención de enfermería y mejoran el resultado terapéutico• Reducen el riesgo de infecciones por manipulaciones en la vía de acceso venoso• Las grasas producen disminución de la osmolaridad en la mezcla final• El cumplimiento de la prescripción mejora en pacientes domiciliarios	<ul style="list-style-type: none">• Dificultan la observación de partículas materiales• No se pueden filtrar por filtros esterilizantes• Una vez preparadas tienen menor estabilidad que las mezclas binarias• En comparación con las mezclas de aminoácidos y glucosa, el desarrollo microbiano puede estar facilitado

En los últimos años se ven también preparados farmacéuticos para NPT en forma de mezclas ternarias (Nutriplasmal®, Vitrimix®, Trive® 1000) que llevan composiciones fijas de nutrientes, aunque pueden tener la ventaja de elaborarse en condiciones de preparación industrial. Otro producto que ofrece la industria farmacéutica es el *catering*, con una elaboración de la mezcla nutritiva semejante a la de los hospitales.

3.9.1. Soluciones y aditivos para la elaboración de la nutrición parenteral

A continuación se describen las soluciones base empleadas en la elaboración de las NPT, así como los requisitos para su correcta preparación.

Dudrick y col., en la década de los 60, fueron los primeros en utilizar una vena de gran caudal (localización del catéter en vena cava superior) para la administración de estas preparaciones; desde entonces ha habido grandes avances en el conocimiento de la situación metabólica de diversas patologías, lo que ha dado como

resultado un gran número de soluciones de aminoácidos, hidratos de carbono, emulsiones grasas y micronutrientes disponibles.

A) Soluciones de aminoácidos

El aporte de los requisitos nitrogenados se efectúa, en NP, a partir de soluciones de L-aminoácidos. Estos requisitos varían dependiendo de la patología del paciente y de su situación metabólica; pueden necesitarse desde 0,15 g de nitrógeno/kg/día en pacientes sin desnutrición previa y con una patología leve, hasta 0,25-0,3 g de nitrógeno/kg/día en pacientes con un alto índice de estrés (politraumatizados, quemados, sépticos).

Varios fabricantes comercializan diferentes soluciones de aminoácidos con concentraciones que varían del 3 al 12,5% en volúmenes de 500 a 1.000 mL; además, se diferencian en su espectro de aminoácidos, su contenido en nitrógeno, la osmolaridad, el pH y el contenido en electrolitos. Se pueden conservar a temperatura ambiente y se aconseja protegerlas de la luz. Los envases que se utilizan son el vidrio y el PVC. Las soluciones de aminoácidos se pueden dividir, en general, en dos grupos principales:

- *Soluciones equilibradas o estándares*, concebidas para situaciones en que existe una función orgánica y unos requisitos nutricionales relativamente normales. Balancean la proporción en aminoácidos esenciales y no esenciales, aunque siguen diversos modelos o patrones (de Rose, huevo-patata, plasmático) (cuadro 3.18);
- *Soluciones específicas o modificadas*, desarrolladas para situaciones clínicas específicas. Suponen cambios más o menos importantes en el espectro de aminoácidos de estas soluciones con respecto a las estándares. Existen soluciones para insuficiencia renal y hepática, el estrés y adaptadas a neonatos.

B) Soluciones de hidratos de carbono

1. Soluciones de glucosa (dextrosa)

Es el hidrato de carbono más usado en la elaboración de mezclas de NP. Tiene una densidad calórica de 4 kcal/g y se encuentra disponible en una gran variedad de concentraciones (del 5 al 70%) (cuadro 3.19). Las soluciones de dextrosa presentan un pH ácido (3,5-5,5) y son estables después de esterilización en autoclave. Se pueden almacenar a temperatura ambiente durante períodos prolongados.

En nutrición parenteral aportan entre un 50 y un 70% de calorías no proteicas y se recomienda una velocidad de infusión no superior a 4-5 mg/kg/min, para evitar sobrepasar la velocidad máxima de oxidación metabólica.

2. Soluciones de levulosa

Es un nutriente alternativo a la glucosa para pacientes diabéticos o en situación de estrés. No parece el sustrato ideal en forma aislada. Tiene un pH ácido y está disponible en soluciones al 5 y 10%.

CUADRO 3.18

Características generales y composición de diversas soluciones de L-aminoácidos

	AMINOPLASMA® L	AMINOSTERIL® KE	VAMIN® 18 ¹	SYNTHAMIN® N-17
Concentración (%)	10	10	10	10
g nitrógeno/L	16	16,4	15,8	16,5
pH	6,5-7,5	5,5-6,3	5,4-5,8	6
Aminoácidos esenciales**				
Isoleucina	5,1	5	4,9	6
Leucina	8,9	7,4	6,9	7,3
Lisina	5,6	6,6	7,9	5,8
Metionina	3,8	4,3	4,9	4
Fenilalanina	5,1	5,1	6,9	5,6
Treonina	4,1	4,4	4,9	4,2
Triptófano	1,8	2	1,7	1,8
Valina	4,8	6,2	6,4	5,8
Aminoácidos no esenciales**				
Arginina	9,2	12	9,9	11,5
Histidina	5,2	3	6,0	4,8
Glicina	7,9	14	6,9	10,3
Alanina	13,7	15	14,0	20,7
Prolina	8,9	15	6,0	6,8
Ácido aspártico	1,3	—	3,0	—
Asparagina	3,3	—	—	—
Cisteína	0,5	—	0,5	—
Ácido glutámico	4,6	—	4,9	—
Ornitina	2,5	—	—	—
Serina	2,4	—	3,9	4,5
Tirosina	1,3	—	0,2	0,4
Total aminoácido**	100	100	100	100
Esenciales***	39,2	41	44,5	40,5
Aromáticos***	8,2	7,1	8,8	7,8
Ramificados***	18,8	18,6	18,2	19,1

* Aunque el Vamin® 18 tiene una concentración en aminoácidos del 11,4%, se ha extrapolado al 10% para una mejor comparación de las composiciones aminoácidas. ** En g/L. *** En porcentaje.

3. Soluciones con glicerol

Es un polialcohol que se emplea en nutrición parenteral porque provoca una respuesta insulínica mínima. Se emplea en diabéticos y fases posquirúrgicas. El único producto disponible es el Periphramine® (Farmacia Ibérica), que contiene aminoácidos al 3% y glicerol al 3%.

4. Soluciones con xilitol/sorbitol

El xilitol es un polialcohol utilizado en situaciones de agresión o estrés. Se metaboliza en el hígado en un 70-80% y la tasa de utilización metabólica se incrementa con el estrés. En el caso del sorbitol se transforma en fructosa a nivel hepático. Existe cierta controversia sobre su inocuidad. Estos productos se encuentran, al igual que el glicerol, en soluciones para nutrición parenteral periférica junto con diferentes concentraciones de aminoácidos (alrededor del 3%).

CUADRO 3.19

Soluciones parenterales de gran volumen de glucosa

PRESENTACIÓN	GLUCOSA (g/l)	Kcal/L	pH (aprox.)	OSMOLARIDAD (mosm/l)
Glucosa 5%	50	200	4	278
Glucosa 10%	100	400	4	555
Glucosa 20%	200	800	4	1.110
Glucosa 30%	300	1.200	4	1.665
Glucosa 40%	400	1.600	4	2.220
Glucosa 50%	500	2.000	4	2.775
Glucosa 60%	600	2.400	4	3.335
Glucosa 70%	700	2.800	4	3.890

5. Soluciones de fructosa/glucosa/xilitol (2:1:1)

Son soluciones con las que se intenta obtener el efecto positivo de los tres sustratos y evitar sus inconvenientes. Se encuentran disponibles en soluciones al 25% y 40% en la relación 2:1:1.

C) Emulsiones lipídicas

Junto con los hidratos de carbono, la otra fuente energética no proteica empleada son las emulsiones lipídicas. Además de su función calórica, se emplean para corregir y prevenir deficiencias en ácidos grasos esenciales.

Las emulsiones grasas son emulsiones de aceite en agua (emulsión O/W). Los ácidos grasos, en forma de triglicéridos de cadena larga, proceden normalmente del aceite de soja. Están formulados con fosfolípidos de yema de huevo como emulgente y glicerol como isotonzante. Las concentraciones de que se dispone son del 10 y del 20%.

A estas emulsiones de triglicéridos de cadena larga (LCT) se han incorporado hace unos años emulsiones formuladas como mezcla al 50% de LCT con triglicéridos de cadena media (MCT). Las concentraciones en que se comercializan son también del 10% y del 20% (cuadro 3.20).

En la actualidad se emplean con gran seguridad para nutrición parenteral las emulsiones lipídicas de grasas. Se aporta alrededor del 30-50 % de calorías no proteicas en forma de estas emulsiones, con lo que se consigue reducir un posible exceso de hidratos de carbono.

CUADRO 3.20
Características y composición (en g/l) de ciertas emulsiones lipídicas
(también se encuentran disponibles al 10%)

NOMBRE COMERCIAL	LCT*	MCT	FOSFOLÍPIDOS	GLICEROL	Kcal/L	OSMOLARIDAD (mosm/L)	pH
Intralipid® 20%	200	—	12	22	2.000	265	8
Ivlelip® 20%	200	—	12	25	2.000	270	8
Lipofundina® 20%	100	100	12	25	1.910	345	7,5-8,5
Lipovenos® 20%	200	—	12	25	2.000	360	7,0-8,7

* Aceite de soja.

D) Electrolitos

Para mantener la homeostasis, cada paciente tiene unas necesidades de electrolitos que, entre otras causas, dependen de la enfermedad primaria, la función renal, la función hepática, la farmacoterapia, las pérdidas renales o extrarrenales y el estado nutricional, etc.

Para dar un soporte nutricional parenteral adecuado ha de incorporarse a la mezcla nutritiva el aporte específico en estos minerales. Para ello existen preparaciones inyectables tipo solución de pequeño volumen que contienen múltiples electrolitos y que se emplean habitualmente para necesidades normales. En situaciones más específicas en las que se precisa individualizar el aporte, se utilizan soluciones formuladas con una única sal (cuadro 3.21).

Al añadir las distintas cantidades de electrolitos a la mezcla de nutrientes parenterales, hay que tener en cuenta su posible contenido en las soluciones de macronutrientes: cloro y acetato en las de aminoácidos y fósforo en las emulsiones lipí-

dicas. Además, están incluidos en cierta cantidad en determinadas soluciones de aminoácidos (denominadas “soluciones aminoácidas con electrolitos”).

E) Elementos traza

Tienen una importante función biológica, y ya en 1979 el *Department of Foods and Nutrition* de la *American Medical Association* emitió unas guías para nutrición parenteral. De acuerdo con estas guías se han diseñado diversos preparados comerciales que se emplean en la elaboración de nutrición parenteral. Además, se dispone de otras formulaciones que incorporan selenio, yodo, molibdeno, hierro y flúor (cuadro 3.22).

CUADRO 3.21
Concentraciones en mEq/L de los iones utilizados como fuente electrolítica en NPT

	KCl	NaCl	ACETATO POTÁSICO	ACETATO SÓDICO	FOSFATO MONOPOTÁSICO	FOSFATO DISÓDICO	SULMETIN®
Presentación (ml)	10/20	10	10	10	10	10	10
Potasio	2	—	1	—	1	—	—
Sodio	—	3,4	—	1	—	0,5	—
Magnesio	—	—	—	—	—	—	1,2
Cloruro	2	3,4	—	—	—	—	—
Acetato	—	—	1	1	—	—	—
Sulfato	—	—	—	—	—	—	1,2
Fosfato	—	—	—	—	1	1	—
Osmolaridad (mosm/L)	4.000	6.850	2.000	2.000	2.000	1.500	2.500

CUADRO 3.22
Composición de algunas preparaciones intravenosas de elementos traza (en µmoles)

	ADDAMEL®	OLIGOELEMENTOS BRAUN	OLIGOELEMENTOS PHARMACIA	OLIGOELEMENTOS GRIFOLS
Presentación (ml)	10	10	10	10
Hierro	20	—	—	—
Cinc	100	46	46	46,5
Manganeso	5	3,65	5,5	5,5
Cobre	20	7,85	18,85	15,2
Cromo	0,2	0,19	0,23	0,22
Flúor	50	—	—	—
Yodo	1	—	—	0,94
Molibdeno	0,2	—	—	—
Selenio	0,4	—	0,76	0,76

F) Vitaminas

Las vitaminas, al igual que los elementos traza, son un componente importante en la formulación de las NP. En 1979, el *AMA Nutrition Advisory Group* publicó unas recomendaciones para formulaciones de vitaminas de empleo en estas preparaciones. Hay varias formulaciones de vitaminas disponibles que reúnen estas condiciones (cuadro 3.23). En todo caso, siempre se administrarán en infusión intravenosa y nunca por inyección intravenosa directa. Además, como algunas vitaminas son sensibles a la luz, se conservarán protegidas de ella.

CUADRO 3.23
Preparados de vitaminas para su empleo en NP

	CERNEVIT®	RESIVIT®
Retinol (A)	3.500 UI	3.300 UI
Tiamina (B ₁)	3,5 mg	3 mg
Riboflavina (B ₂)	4,1 mg	3,6 mg
Nicotinamida (B ₃)	46 mg	40 mg
Ac. pantoténico (B ₅)	17,2 mg	15 mg
Piridoxina (B ₆)	4,5 mg	4 mg
Cianocobalamina (B ₁₂)	6 µg	5 µg
Ac. ascórbico (C)	125 mg	100 mg
Ergocalciferol (D)	5,5 µg	5 µg
D-1-alfa-tocoferol (E)	10,2 mg	10 mg
Ac. fólico (M)	414 µg	400 µg

3.9.2. Fabricación de preparaciones para nutrición parenteral

A) Área de trabajo

Para la elaboración de las unidades de NP ternarias, se realiza una transferencia aséptica, en un sistema cerrado, de las diversas soluciones estériles base a un único envase final estéril, bien sea por gravedad o de forma automatizada.

La *American Society of Hospital Pharmacy* (ASHP) da por sistemas de transferencia cerrados a los envases que permanecen intactos durante el proceso aséptico, sólo afectados por la penetración de agujas o cánulas estériles a través del cierre para la transferencia. Se considera generalmente aceptable retirar una solución estéril de una ampolla en ambiente de clase 100 (en cabina de flujo laminar), aunque se prefiere los cierres de goma.

Por las particularidades de la preparación de las NPT y las recomendaciones de la ASHP sobre elaboración de productos estériles en los Servicios de Farmacia, el área de preparación de estos productos estériles será una zona de acceso limi-

tado y bien separada del resto de las actividades de la farmacia. Deberá estar limpia y bien iluminada y ser suficientemente amplia, con ventilación y refrigeración bien controladas.

Los suelos serán de materiales no porosos y lavables, para permitir una desinfección regular, las superficies de trabajo estarán desinfectadas, y el resto de las estanterías y zonas de almacén de productos estériles deberán estar siempre limpios.

Puede constar de dos áreas comunicadas entre sí (figura 3.20). La primera de ellas servirá de zona de programación del trabajo y almacén de productos base y nutriciones elaboradas. Deberá disponer, como mínimo, de un lavabo con jabón antiséptico para el lavado de manos y un frigorífico para la conservación de las preparaciones.

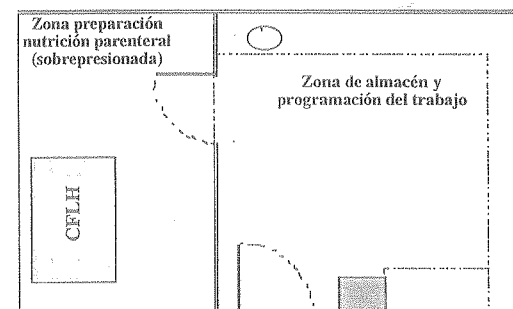


FIGURA 3.20. Esquema de una unidad de preparación de NPT en un Servicio de Farmacia.

La segunda zona es la destinada a la elaboración de la NP. Dispondrá de una cabina de flujo laminar horizontal (CFLH) que permita el llenado de las bolsas de NP en ambiente clase 100. Puede ser conveniente que esta zona tenga una sobrepresión con respecto a la zona de almacén.

La mayor desventaja del flujo laminar es la aparente seguridad que puede dar al operador. El flujo laminar exige las mismas precauciones y técnicas asépticas que serían seguidas sin él. El operador debe saber que el flujo laminar no es un proceso de esterilización y, por lo tanto, no elimina contaminantes microbiológicos superficiales.

B) Llenado de las bolsas de nutrición parenteral

Para el llenado aséptico de las bolsas de NP, se seguirá la normativa general de trabajo en flujo laminar horizontal. Esta normativa afecta tanto al personal manipulador, como al ambiente de trabajo y materiales y técnicas del mismo.

1. Sistemas de llenado

Se han ido desarrollando en las farmacias de hospital un número importante de técnicas o sistemas de llenado o de preparación. La elección de la técnica que se vaya a seguir depende de diversos aspectos: número de preparaciones diarias que vayan a realizarse, estandarización en la composición, posibilidad de disponer de los equipos necesarios, etc.

La técnica más empleada para el llenado de las bolsas de NP es la introducción de los macronutrientes por gravedad desde su envase original mediante equipos de transferencia de tres vías (figura 3.21). Las vitaminas, electrólitos y elementos traza se añaden con jeringa a las soluciones iniciales base o a la bolsa final. Este procedimiento de llenado no precisa un equipo especial, aparte de los requisitos del área de preparación.



FIGURA 3.21. Llenado de una bolsa de NPT por gravedad.

Las bolsas para envases de nutrición parenteral son de plástico (EVA: etilvinilacetato) y están diseñadas con las conexiones necesarias para realizar un llenado de forma sencilla (figura 3.22). Actualmente, están surgiendo unas bolsas denominadas “multicapa”, que no son permeables al oxígeno (el EVA sí lo es) y que, además, poseen algunas cualidades fotoprotectoras.

El llenado o envasado de las bolsas de NP por gravedad tiene algunos inconvenientes, ya que requiere bastante tiempo de preparación, se necesita un gran número de conexiones y se realizan múltiples pinchazos en la bolsa. Estas manipulaciones pueden provocar contaminación microbiana y errores en la composición de la preparación.

Otra forma de realizar el llenado aséptico de las bolsas de nutrición parenteral consiste en la utilización de equipos o bombas específicamente diseñados para ello. Se trata de equipos de dispensación y mezcla automáticos y semiautomáticos que facilitan la preparación de estas unidades y realizan el control de las mismas.

Algunos de estos equipos emplean bombas peristálticas para transferir los fluidos a la bolsa de la preparación (Automix®, MicroMacro®) (figura 3.23), mientras que otros utilizan una cámara de vacío (Vacumat®). Muchos de estos equipos disponen de un programa informático que permite una mayor automatización de la preparación, una disminución de los errores y que proporciona documentación, tanto de etiquetas como de informes.

La elección de un determinado equipo de trasvase depende de factores como la seguridad y la velocidad en la transferencia de fluidos, la disponibilidad y la flexibilidad del soporte informático, la disponibilidad y el coste del material fungible (tubos y bolsas) y los requisitos para realizar un trabajo aséptico.

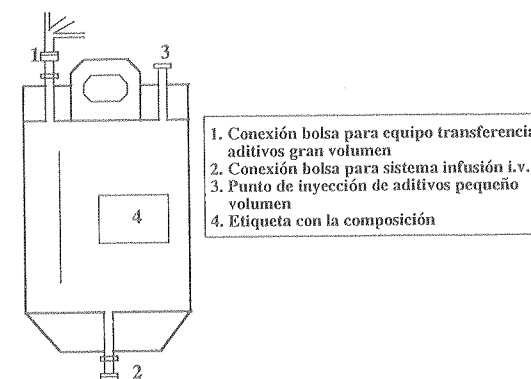


FIGURA 3.22. Esquema de una bolsa para NPT.

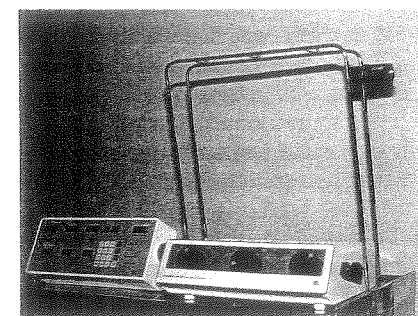


FIGURA 3.23. Sistema de llenado automático (Automix®).

2. Consideraciones sobre la estabilidad de la NPT

Las formulaciones “todo en uno”, por su composición tan compleja presentan gran número de problemas de estabilidad, tanto en su preparación como durante su conservación o administración al paciente. Las interacciones pueden darse entre los componentes de la mezcla, el envase, el oxígeno, la temperatura y la luz. Es importante conocerlas y saber cómo evitarlas para conseguir un producto final seguro y efectivo. La estabilidad de las emulsiones grasas y la precipitación calcio-fósforo son dos de las situaciones que se pueden dar en las mezclas de NP y que tienen mayor trascendencia.

Las emulsiones de triglicéridos empleadas se estabilizan con fosfolípidos de yema de huevo que les dan carga negativa superficial que actúa de barrera mecánica y eléctrica. La magnitud de esta carga repulsiva electrostática (potencial zeta) determina la estabilidad y condiciona el tamaño de las partículas lipídicas, muy similar al de los quilomicrones endógenos. La reducción del potencial zeta lleva a la fusión de las gotículas de la fase lipófila y posterior ruptura de la emulsión, es decir, se provoca su floculación y coalescencia.

Dos factores afectan de manera especial la estabilidad de la fase lipófila en las preparaciones de nutrición parenteral: el pH y la composición electrolítica de la mezcla. La disminución del pH de la mezcla nutritiva (por adición de glucosa, por ejemplo) reduce la estabilidad de la emulsión. Esta disminución del pH produce un cambio significativo en la distribución del tamaño de partículas, con un incremento en la velocidad de coalescencia. Sin embargo, las soluciones de aminoácidos ejercen un efecto positivo sobre la estabilidad de estas emulsiones por su capacidad tampón y su acción tensioactiva. La secuencia de mezcla de grasas, glucosa y aminoácidos será crítica: para mayor estabilidad la glucosa, se añadirá al final o se mezclará con los aminoácidos antes de transferir los lípidos.

En cuanto a los electrólitos, los cationes neutralizan el potencial superficial de las gotículas lipídicas produciendo un efecto desestabilizante de la emulsión. Con el aumento de su concentración se puede llegar a una concentración catiónica que cause la floculación y ruptura de la emulsión. A la hora de diseñar la formulación, hay que tener muy en cuenta que los cationes polivalentes tienen una capacidad agregante muy superior a los monovalentes. Existen fórmulas para calcular lo que se denomina “número de agregación crítica”, que establece la concentración de electrólitos que puede causar agregación de la emulsión. Tienen muchas limitaciones y sirven de orientación al diseñar las mezclas de NP.

Por otra parte, la administración de calcio y fósforo en el mismo envase puede dar problemas de solubilidad si se mezclan en determinadas proporciones o se añaden en un determinado orden. El fosfato aparece simultáneamente en forma monovalente y divalente. La proporción de cada forma depende del pH de la solución. El fosfato monobásico de calcio es relativamente soluble (18 g/L), mientras que el fosfato dibásico de calcio es muy insoluble (0,3 g/L).

Incrementando el pH de la solución, se tendrá más fosfato dibásico y el riesgo de precipitación del calcio será mayor. Así, entre los factores que afectan a su solubilidad están los que alteran el pH de la mezcla: soluciones de aminoácidos (tipo y concentración), concentración de glucosa, emulsión lipídica, etc. El aumento de temperatura de la solución incrementa la disociación del calcio y, con ello, la cantidad disponible para unirse al fosfato y disminuir su solubilidad. Para evitar este problema, se emplea el gluconato cálcico, ya que presenta una disociación menor que el cloruro cálcico y, de esta forma, disminuye el calcio disponible para unirse al fosfato.

Para evitar esta precipitación fosfocálcica se han propuesto diversas soluciones:

- Administrar el calcio en una formulación distinta a la de nutrición parenteral.
- Infundir a días alternos en la mezcla nutricional el calcio y el fósforo.
- Utilizar sales orgánicas de calcio o de fosfato.

En función de las concentraciones, existen diversos diagramas de precipitación calcio-fosfato y del pH de la solución, que permiten diseñar preparaciones con el aporte conjunto de calcio y fósforo dentro de márgenes de seguridad.

3. Orden de adición de los nutrientes

Para evitar problemas de estabilidad, un requisito hay que establecer al elaborar productos de NP es el orden de mezcla de los distintos constituyentes. Muchos autores han dado recomendaciones que pueden servir de orientación, aunque es cada Servicio de Farmacia el que debe establecer su propia pauta de mezclado, teniendo en cuenta las características específicas de las mezclas de NP que se preparen: forma de elaboración (por gravedad, automatizada), fuente de electrólitos (soluciones multielectrolíticas, soluciones simples), peculiaridades de las soluciones macronutrientes (soluciones de aminoácidos con o sin electrólitos), etc. Como reglas generales se dan los siguientes:

- Añadir el fosfato a la solución de glucosa, que por su pH ácido favorece la formación de fosfato en su forma monovalente y, con ello, la solubilidad del calcio.
- No añadir consecutivamente el fosfato y el calcio. Primero hay que introducir el fosfato, y cuando el volumen de la mezcla sea grande y se haya homogeneizado, entonces se adiciona el calcio.
- En último lugar se añadirán los preparados coloreados (vitaminas) y opacos (lípidos), para permitir visualizar la fase acuosa y reducir el riesgo de ruptura de la emulsión.

Muchos autores, aun teniendo en cuenta todo esto, recomiendan el uso sistemático de filtros de 1,2 µm en el equipo de administración intravenosa en todas las

mezclas que contengan lípidos (de 0,22 μm si no los contienen) y vigilar la posible aparición de precipitados o floculación, suspendiendo la infusión ante cualquier sospecha.

3.9.3. Control

El control de la zona de trabajo, de la técnica aséptica del personal manipulador y de las unidades de nutrientes elaboradas permitirán que las mezclas de NP resulten productos farmacéuticamente adecuados para su administración a pacientes: estériles, libres de pirógenos y que no superen los límites tolerados en el contenido de partículas materiales.

A) Control de asepsia en el trabajo

Con este control se pretende constatar que la zona de trabajo y el proceso que se sigue para la elaboración de las mezclas de NP son los idóneos. Esto implica realizar un control del ambiente de trabajo, de la cabina de flujo y del proceso de llenado que se esté realizando.

En el ambiente de trabajo se controla el funcionamiento y la contaminación microbiana de la cabina de flujo laminar. En lo que se refiere al funcionamiento de las cabinas, se verifica la velocidad del flujo y el funcionamiento del filtro HEPA; también se efectúa un recuento de partículas y el recambio de los filtros, si es necesario. En lo referente al control microbiológico, la toma de muestras, que serán incubadas y evaluadas, se hará por dos procedimientos:

- Cualitativos: sedimentación (placas Petri abiertas durante 30 minutos).
- Cuantitativos: métodos de impacto sobre sólidos (por aspiración o por centrifugación).

En cuanto al control de llenado aséptico, se simulará el proceso de llenado de las mezclas intravenosas. El llenado se desarrolla de la misma manera que en la producción real, excepto que se utiliza un cultivo microbiano apropiado en lugar de los productos reales. Ha de llevarlo a cabo el personal que habitualmente realiza las mezclas, con los mismos procedimientos y equipos. A continuación, las muestras serán incubadas y evaluadas.

B) Control de la unidad de NP terminada

El mayor problema que plantean los controles a las mezclas de NP es que se trata de preparaciones extemporáneas de elaboración diaria, normalmente en

número pequeño de unidades, y que se administran al paciente a las pocas horas de su elaboración. Esto hace que los controles del ambiente de trabajo y de la técnica de llenado cobren gran importancia, pero no exime de la realización de controles mínimos que deben establecerse de forma rutinaria.

1. Controles físicos

Hay que comprobar que no aparezcan coloraciones, precipitaciones ni turbidez durante y después de la elaboración de la mezcla. Se debe realizar un control visual de la estabilidad de la emulsión lipídica y un control del pH y la osmolaridad de la mezcla final. También hay que comprobar que el envase esté intacto y verificar las soluciones base con el visor de partículas.

El empleo de técnicas más sofisticadas para el recuento de partículas lipídicas y materiales suele estar fuera del alcance de la mayoría de los servicios de farmacia de hospitales.

2. Controles microbiológicos de esterilidad

La mezcla de NP no es un medio óptimo para el desarrollo de microorganismos, principalmente por presentar un pH ligeramente ácido y una elevada osmolaridad, aunque la presencia de lípidos puede facilitar el crecimiento microbiano en comparación con mezclas que no los contienen. Pero si se produce una contaminación accidental de la mezcla de NP, ésta puede servir de vehículo para su transmisión al paciente. Así, junto con el control que se realiza del ambiente, la cabina y la técnica aséptica, debe hacerse un control microbiológico de la unidad de nutrientes ya terminada.

Desde la preparación de las mezclas de NP hasta su administración al paciente transcurre un tiempo limitado, por lo que no se puede conocer los resultados del cultivo microbiológico con anterioridad a su empleo. Esto obliga a desarrollar planes de muestreo para efectuar controles microbiológicos periódicos que permitan descubrir con rapidez situaciones en las que se estén preparando mezclas parenterales inadecuadas. Se recomienda el uso de las cartas de control de sumas acumuladas para seguir este proceso.

El test ideal consta de los siguientes rasgos: no ser destructivo (no se pierda la mezcla nutricional en estudio), detectar todos los niveles de contaminación y no ser complicado. Un método razonable de control sería la filtración total de la muestra seleccionada y posterior cultivo del filtro en un medio sólido o líquido. El volumen de muestra debe suponer un 10% del volumen o bien un mínimo de 50 mL. La siembra de partes alícuotas de la mezcla de NP en un medio de cultivo líquido puede ser un método alternativo aceptable.

El muestreo debe ser aleatorio; ha de elegirse una de cada diez o veinte unidades preparadas en hospitales de gran volumen de producción y con menor frecuencia en los hospitales de volumen de producción más reducida.

3.9.4. Conservación de las mezclas de nutrición parenteral total

Las mezclas de NPT han de conservarse en frigorífico (4-8 °C) y protegidas de la luz (figura 3.24). En estas condiciones, la estabilidad de la mezcla se establece, según diversos estudios, en más de siete días. Esta estabilidad debe evaluarse en cada caso concreto en función de la composición de la mezcla, de las condiciones de elaboración y de la presencia o no de electrolitos, ya que éstos aumentan la posibilidad de agregación de la emulsión lipídica. Es aconsejable administrar lo antes posible al paciente la mezcla de NP y no mantenerla más de 24 horas a temperatura ambiente.

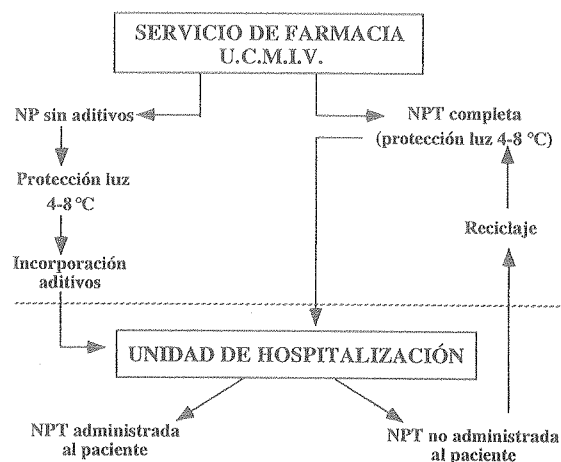


FIGURA 3.24. Circuito de conservación y dispensación de la mezcla de NP.

Bibliografía

Aiache, J. M.; Aiache, S. y Renoux, R.: *Introducción al estudio del medicamento*. Masson. Barcelona, 1996.

- Ansel, H. C. y Popovich, N. G.: *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems*. 5th ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1990.
- Banker, G. S. y Rhodes, C. T.: *Modern Pharmaceutics*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc. New York, 1990.
- Catalán Ramos, M. A.: "La farmacia en la nutrición artificial. Preparación de mezclas nutrientes". En Celaya, S.: *Nutrición artificial hospitalaria*. Venus. Zaragoza, 1989.
- Collett, D. M. y Aulton, M. E.: *Pharmaceutical Practice*. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1990.
- Denyer, S. y Baird, R.: *Guide to microbiological control in Pharmaceuticals*. Ellis Horwood Ltd. Chichester (England), 1990.
- Donnelly, A. J. y Djuric, M.: *Cardioplegia solutions*. Am J Hosp Pharm, 48: 2.444-2.460, 1991.
- Jiménez Torres, N. V.: *Mezclas intravenosas y nutrición artificial*. 3^a ed. Nau Llibres. Valencia, 1988.
- Le Hir, A.: *Abrégé de Pharmacie Galénique*. 6^a ed. Masson. Paris. 1992.
- Maxwell, M. H.; Kleeman, C. R. y Narins, R. G.: *Trastornos clínicos hidroelectrolíticos*. 4^o ed. Panamericana. Buenos Aires, 1991.
- Pérez-Cardelus, M. y Masso-Muniesa, J.: *Control microbiológico de la preparación de la nutrición parenteral (1ª parte)*. Farm Clin, 8: 56-66, 1991.
- Turco, S.: *Sterile dosage forms. Their preparation and clinical application*. 4^a ed. Lea & Febiger. Philadelphia, 1994.

4

Formas de administración rectal y vaginal

Desde la antigüedad y durante mucho tiempo, los supositorios y los óvulos fueron las formas utilizadas para la administración de sustancias medicamentosas por vía rectal y vaginal. Los excipientes utilizados para la preparación de estas formas farmacéuticas son los mismos y puede considerarse análogo el método de preparación. Sin embargo, en la actualidad existen, además, otras formas diferentes, también de consistencia sólida o semisólidas y líquidas que se utilizan para estas vías y que serán objeto de consideración en este capítulo.

4.1. Supositorios

Los supositorios son formas farmacéuticas sólidas. Su forma (truncocónica o similar), superficie (lisa), volumen y consistencia facilitan su administración por vía rectal. Se administran en dosis unitarias, y cada unidad puede contener una o varias sustancias medicamentosas. Deben disolverse o fundirse en la cavidad rectal y el efecto que ejercen puede ser local o sistémico. Su peso oscila generalmente entre uno y tres gramos.

4.1.1. Tipos de supositorios

Los supositorios pueden destinarse a tres objetivos bien diferenciados, que, en ocasiones, condicionan el tipo de excipientes que se vaya a utilizar y el procedimiento de preparación de la forma farmacéutica:

- *Acción mecánica.* Este tipo de supositorios, destinados a provocar la evacuación en casos de estreñimiento, se formula con excipientes hidrófilos del tipo de la glicerina por su acción hidrotrópica deshidrata la mucosa y provoca su exudación, lo que favorece el peristaltismo. La adición de catárticos refuerza la acción evacuadora.
- *Efectos locales.* En general, se busca un efecto astringente y sedante a nivel de la mucosa rectal y de los esfínteres para aliviar los síntomas de prurito y dolor que acompañan a las manifestaciones hemorroidales; los supositorios se formulan con excipientes grasos y los fármacos empleados pueden ser astringentes, anestésicos locales, vasoconstrictores y, en ocasiones, antisépticos y antiinflamatorios. Otras veces se persigue una acción antiparasitaria local, en cuyo caso se formulan con antihelmínticos específicos.

En ambos casos resulta conveniente que los principios activos se cedan lentamente para lograr efectos duraderos y evitar una absorción sistémica rápida.

- *Efectos generales o sistémicos.* Los supositorios que tienen este fin están concebidos para la absorción del fármaco que contienen, con paso de éste a la circulación general y obtención de efectos sistémicos similares a los que se obtienen por administración oral o parenteral.

4.1.2. Excipientes de los supositorios

Los excipientes utilizados para la preparación de los supositorios tienen que ser adecuados para que la forma farmacéutica preparada se funda en el recto a 37 °C o se disuelva en el líquido acuoso que baña la zona de administración. Además, deben reunir una serie de propiedades que, en líneas generales, son las siguientes:

- Deben ser *inocuos* y *bien tolerados* por la mucosa rectal, que es, como se sabe, bastante sensible e irritable.
- Han de ser *inertes* frente a los fármacos que se les incorporan y, al mismo tiempo, *estables* frente a la acción de agentes externos.
- Tienen que presentar una *consistencia* conveniente, ni muy blandos ni excesivamente rígidos o quebradizos. Deben solidificarse en un intervalo de temperatura bastante reducido para asegurar la homogeneidad del supositorio.
- Han de presentar cierto *poder de retracción* al enfriarse para facilitar el vaciado del molde.
- Deben permitir la *liberación* rápida y completa del principio activo en el recto, excepto cuando se adaptan a una cesión controlada del mismo.

No todos los excipientes disponibles reúnen las cualidades descritas, por lo que, en determinados casos, es necesario recurrir a la adición de coadyuvantes específicos que mejoren sus propiedades.

A) Clasificación de los excipientes

Los principales excipientes utilizados en la preparación de supositorios se dividen en dos grandes grupos para su descripción: lipófilos e hidrófilos.

1. Excipientes lipófilos

Son probablemente los más utilizados debido a que poseen una acción emoliente que contrarresta, en parte, la acción irritante que puedan presentar algunos principios activos, ya que forman una película hidrófoba protectora sobre la mucosa rectal. Deben fundirse a la temperatura corporal (37 °C).

Manteca de cacao

Es una grasa blanca y sólida, obtenida por expresión de las semillas del *Theobroma cacao* y constituida por una mezcla de triglicéridos, principalmente del ácido palmítico, esteárico y oleico. Actualmente ha caído en desuso, debido, principalmente, a los inconvenientes que se derivan del polimorfismo que presenta. Si la manteca de cacao se funde a 36 °C y se deja solidificar lentamente, se obtiene el polimorfo β , que es el más estable y que presenta un punto de fusión normal (entre 30 y 36 °C). Sin embargo, si se sobrecalienta a 40 °C, aparece el polimorfo γ , que funde alrededor de los 15 °C, y el polimorfo α , que funde en torno a los 20 °C. Aunque ambas formas son inestables y con el tiempo tienden a pasar a la forma β , su aparición determina la pérdida del lote de producción y hace que la manipulación de la manteca de cacao resulte engorrosa. Por ello, y por otros inconvenientes que presenta, ha sido sustituida con ventaja por los aceites hidrogenados.

Aceites hidrogenados

Actualmente, son las bases grasas más utilizadas para la preparación de supositorios. Presentan color blanco y una textura adecuada. Se obtienen a partir de aceites vegetales con cadenas grasas de 9 a 17 átomos de carbono. Pueden prepararse hidrogenando directamente los aceites para saturar los ácidos grasos; posteriormente, se someten a la acción del calor con el fin de que parte de los triglicéridos pasen a monoglicéridos y diglicéridos, quedando, además, una pequeña proporción de ácidos saturados libres. También pueden obtenerse hidrolizando los triglicéridos naturales, hidrogenando y, finalmente, esterificando los ácidos grasos, ya saturados, con glicerina, con lo que también se obtienen mezclas de monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos. Modificando adecuadamente las condiciones del proceso, se puede obtener una gama muy extensa de bases grasas con diferentes proporciones de monoglicéridos y diglicéridos, lo que les confiere características especiales.

Teniendo en cuenta la longitud de las cadenas carbonadas y la proporción de glicéridos parciales, se obtienen bases con diferencias relativas al punto de fusión y la dureza. Esta versatilidad permite elegir el excipiente más adecuado según el principio activo que deba adicionarse y las condiciones climáticas del país a que se destinen los supositorios. Asimismo, es posible elevar el punto de fusión adicionando cera blanca.

La presencia de glicéridos parciales les proporciona, además, capacidad de captación de agua, ya que algunos de ellos son emulgentes W/O, como ocurre con el monoestearato de glicerilo. Por consiguiente, estas bases, en mayor o menor proporción, tienen capacidad autoemulgente.

Los aceites hidrogenados se funden entre 33 y 37° C y se solidifican rápidamente por enfriamiento. Tienen la ventaja, frente a la manteca de cacao, de que *no se oxidan*, por ser los ácidos grasos saturados, y de que el punto de fusión no se modifica por sobrecalentamiento.

Presentan buen *poder de retracción* al enfriarse, por lo que no resulta estrictamente necesario lubricar los moldes; en todo caso, si se considera conveniente, pueden untarse ligeramente los moldes con glicerina, siliconas o una solución de lauril-sulfato sódico.

El mayor inconveniente que presentan es que, cuando están fundidos, son muy poco viscosos, por lo que a veces es necesario adicionar viscosizantes para evitar la sedimentación de los fármacos incorporados en forma de suspensión; para este fin, pueden utilizarse estearato de magnesio o bentonita, pero siempre teniendo en cuenta que estas sustancias *in vivo*, pueden dificultar la difusión de fármaco y, por lo tanto, reducir su velocidad de absorción.

Aceites hidrogenados dispersables en agua

En el mercado se encuentran también los denominados “aceites hidrogenados dispersables en agua”. Se obtienen adicionando a los aceites hidrogenados tensioactivos de elevado valor de HLB. Generalmente se trata de tensioactivos no iónicos relacionados químicamente con los polietilenglicoles, como los Tween® y los ésteres de ácidos grasos con polietilenglicoles (Mirj®).

Dada la gran variedad de productos grasos semisintéticos que actualmente existen en el mercado, el técnico responsable de la fabricación debe corroborar, mediante los ensayos convenientes, que los productos utilizados en distintos lotes de fabricación presentan las mismas características en lo que se refiere a composición y propiedades físicas.

Los nombres registrados con los que se identifican los excipientes de supositorios obtenidos a partir de aceites hidrogenados son, entre otros, Massa estearinum®, Witepsol®, Massupol®, Suppocire®.

Estas marcas comerciales presentan diferentes tipos de bases que se identifican mediante letras o bien letras y números (por ejemplo: Massa estarinum A, Mas-

sa estarinum B, Suppocire AM, Suppocire AS2, Witepsol H12, Witepsol H15, etc.). Cada tipo presenta sus características físicas y químicas propias (índice de ácido, de hidroxilo, de yodo, de saponificación, ámbito de temperatura de solidificación y de fusión, índice de fractura, etc.) y se puede seleccionar el más adecuado para un caso particular. Por ejemplo, la Massa estarinum A es dispersable en agua y presenta propiedades autoemulgentes. La Massa estarinum B, por sus propiedades, posee un ámbito de aplicación muy amplio y resulta adecuada, además, para pequeñas producciones. El Witepsol H12 es útil para formas con elevado contenido en principio activo. En general, dada la gran variedad de bases existentes, siempre es posible hallar una masa adecuada a una determinada formulación.

En algunos formularios se encuentra amplia información respecto a estas bases, además de la que pueden proporcionar las casas comerciales que las preparan. Su comentario detallado, sin embargo, se sale del propósito de este trabajo.

2. Excipientes hidrófilos

En líneas generales, los excipientes hidrófilos para supositorios no presentan problemas de conservación a temperaturas elevadas, relacionados con la consistencia, por lo que son adecuados para su uso en países tropicales. Sin embargo, sí presentan el inconveniente de tener cierto poder de irritación para la mucosa rectal.

Excipientes a base de glicerina

Se han utilizado mucho los *excipientes de glicero-gelatina*, que consisten en una mezcla de glicerina con agua adicionada de gelatina.

La *gelatina* se obtiene por hidrólisis parcial del colágeno animal; cuando no se prepara por métodos especiales, es una sustancia anfótera, incompatible con numerosos fármacos de tipo iónico. Para uso farmacéutico acostumbra a emplearse dos tipos de gelatina específicos:

- La *gelatina tipo A*, que se prepara por hidrólisis ácida y es de tipo catiónico, con un punto isoelectrico comprendido entre 7 y 9.
- La *gelatina tipo B*, que se prepara por hidrólisis alcalina y es de tipo aniónico, con un punto isoelectrico comprendido entre 4 y 7.

Puede elegirse una u otra variedad según las características iónicas del fármaco a incorporar.

La gelatina acostumbra a presentarse en forma de hojas o en polvo; esta última es la de mejor calidad y la más usada en farmacia.

Los excipientes de glicero-gelatina adecuados para supositorios contienen, habitualmente, un 70% de glicerina y un 14% de gelatina. Si las formas que se van a pre-

parar se hallan destinadas a países cálidos o el principio activo es capaz de reducir la consistencia del excipiente, puede aumentarse la proporción de gelatina. Cuando el principio activo resulta incompatible con el agua, es posible emplear mezclas de gelatina y glicerina anhidra a partes iguales o en diferentes proporciones.

Sin embargo, debido a su acción irritante sobre la mucosa colónica, la glicero-gelatina no acostumbra a utilizarse como base de supositorios, sino únicamente para los de efecto laxante.

Resulta conveniente preparar las bases de glicero-gelatina extemporáneamente, ya que, con el tiempo, tienden a desecarse y, además, son un excelente medio de cultivo para muchos microorganismos. Por este último motivo, los supositorios de glicero-gelatina deben contener antimicrobianos.

Los alveolos de los moldes de supositorios, antes de su llenado, deben lubricarse con parafina líquida.

También son habituales los supositorios de *glicerina laxantes*, o *glicero-jabonosos*, como los que se indican en la siguiente fórmula (USP XX), para unos 100 gramos:

Glicerina	91 g
Estearato sódico	9 g
Agua purificada	5 g

Para su preparación, la glicerina se calienta a 120 °C, aproximadamente. El estearato sódico se disuelve en la glicerina caliente mediante agitación suave y posteriormente se añade el agua purificada. También resulta conveniente lubricar los moldes, antes del llenado, con parafina líquida.

Polietilenglicoles

Son polímeros del etilenglicol. Pueden recibir otras denominaciones según el país de procedencia, como "macrogoles". Los de peso molecular comprendido entre 200 y 700 son líquidos, los comprendidos entre 800 y 1.500 tienen consistencia de manteca, y los superiores, hasta el 6.000, son sólidos de aspecto céreo.

Combinando polietilenglicoles de diferentes pesos moleculares, pueden obtenerse bases para supositorios de características diferentes en lo que se refiere a dureza, facilidad de disolución y capacidad de cesión del principio activo.

Las bases de polietilenglicol presentan un *punto de fusión* generalmente superior a la temperatura corporal. Tras la administración no se funden, sino que se disuelven, y tienden a ceder el principio activo lentamente y confiriendo elevada viscosidad al medio, lo que dificulta la difusión de los fármacos incorporados. No es estrictamente necesario su conservación en frío y son adecuados para zonas de clima cálido.

Entre las combinaciones de polietilenglicoles que se han propuesto como bases de supositorios se pueden citar las siguientes:

a)	Polietilenglicol 1000	96%
	Polietilenglicol 4000	4%
b)	Polietilenglicol 1000	75%
	Polietilenglicol 4000	25%

La primera base presenta bajo punto de fusión y requiere conservación en frigorífico en la época estival. Sin embargo, es conveniente cuando se desea una disgregación rápida. La segunda es más estable que la anterior frente al calor y puede conservarse a temperatura ambiente incluso en la época estival. Es adecuada cuando se desea una liberación lenta de los principios activos.

Las bases de polietilenglicol presentan buena capacidad de *retracción al enfriar* por lo que no resulta estrictamente necesario lubricar el molde, lo que, en todo caso, puede hacerse con parafina líquida.

Son algo *irritantes* aunque no poseen el efecto laxante característico de la glicero-gelatina. El poder irritante puede reducirse por incorporación de un 20% de agua a la masa.

Sin embargo, las bases de polietilenglicol presentan algunos inconvenientes que conviene indicar:

- Son *incompatibles* con determinados fármacos (por ejemplo, sales de bis-muto, benzocaína, fenoles, etc.) y reducen la actividad de algunos conservantes, como los ésteres del ácido para-hidroxobenzoico y los derivados de amonio cuaternario. También presentan interacciones con algunos plásticos, lo que limita la elección del envase.
- Los supositorios preparados pueden resultar *frágiles*, especialmente cuando llevan agua incorporada. Esto se atribuye a la elevada hidrosolubilidad de los polietilenglicoles, que puede dar origen a una solución sobresaturada en agua y su posterior cristalización. Este efecto se puede corregir mediante la adición de agentes tensioactivos o plastificantes.
- Si el fármaco se halla disuelto en la masa, puede *cristalizar* durante el período de reposición, lo que retarda su cesión y produce una mayor irritación en la mucosa rectal.

B) Ensayos de los excipientes para supositorios

Dada la gran variedad de excipientes disponibles para la elaboración de supositorios, es necesario realizar determinaciones físicas y químicas que permitan su identificación y la estandarización de los mismos para un determinado lote de fabricación.

1. Ensayos físicos

Dentro de este apartado hay que mencionar los siguientes puntos:

- *Zona de fusión.* Como las bases grasas de supositorios son mezclas complejas de triglicéridos y no presentan puntos de fusión definidos, sus características de fusión se expresan como un intervalo que indica la temperatura a la que la grasa comienza a fundirse y la temperatura a la que concluye su fusión. Para los excipientes insolubles o no dispersables en agua, esta zona debe ser reducida y no superar el límite de 37 °C.
- *Zona de solidificación.* Debe conocerse para cada excipiente con el fin de programar las condiciones de fabricación. Si el intervalo entre la fusión y la solidificación es de 10 °C o superior, el tiempo requerido para la solidificación deberá reducirse programando convenientemente la refrigeración.
- *Dureza.* Se determina con penetrómetros y debe ser la adecuada a la temperatura ambiente.
- *Densidad.* Debe ser constante en cualquier alícuota de la muestra. Esto demuestra que el excipiente es homogéneo, lo que es importante, ya que el reparto de la masa se realiza en volumen.

2. Ensayos químicos

Entre los ensayos químicos cabe mencionar los siguientes:

- *Aceites hidrogenados.* Se determinan los índices habituales en las grasas:
 - *Índice de ácido.* Debe ser nulo o muy bajo, ya que los ácidos grasos libres pueden resultar irritantes para la mucosa rectal. Además, los ácidos libres complican la formulación, pues pueden reaccionar con otros componentes de la misma. Se expresa como el número de miligramos de hidróxido potásico requeridos para neutralizar los ácidos libres presentes en un gramo de excipiente.
 - *Índice de iodo.* Expresa el número de gramos de iodo que reaccionan con 100 gramos de grasa. La posibilidad de descomposición de la grasa por la humedad, los ácidos o el oxígeno (enranciamiento) modifica este índice.
 - *Índice de hidroxilo.* Es una medida de los hidroxilos no esterificados en los glicéridos y refleja el contenido en monoglicéridos y diglicéridos de la base grasa. El índice representa los miligramos de KOH consumidos en neutralizar el ácido acético necesario para acetilar un gramo de grasa. Este índice proporciona información acerca de la hidrofilia de la masa y, además, la presencia de grupos hidroxilo libres condiciona la rapidez con que solidifica la masa.

- *Índice de agua.* Indica la masa de agua en gramos que puede incorporarse de forma estable a 100 g de base. El valor depende de la presencia o adición de tensioactivos, monoglicéridos y otros emulgentes.

- *Polietilenglicoles.* Debe comprobarse la ausencia de etilenglicol y dietilenglicol, sustancias muy tóxicas por metabolizarse a ácido oxálico.

3. Ensayos de tolerancia

Resulta conveniente, también, realizar *ensayos de tolerancia* en la mucosa rectal, para los que existen pruebas normalizadas, en animales de experimentación.

4.1.3. Preparación de supositorios

Habitualmente, los supositorios se obtienen por vertido de la masa medicamentosa fluidificada por el calor en moldes que contienen alveolos adecuados, en los cuales la masa adquiere consistencia sólida por enfriamiento. La preparación de la masa implica la pesada de sus constituyentes, cuya mezcla se dosifica en volumen (capacidad del molde). Como cada unidad medicamentosa, debe contener una dosis exacta de fármaco. Deben conocerse los gramos de excipiente desplazados por aquél al realizar la preparación; este dato permite calcular con exactitud, para cada supositorio, el peso de excipiente necesario. Si las densidades de fármaco y excipiente fueran iguales, los gramos de excipiente desplazados serían los mismos que los de fármaco adicionado, pero, por lo general, las densidades son muy diferentes y hacen necesaria esta determinación (excepto en el caso de que el fármaco se dosifique en porcentaje).

El cálculo se realiza a partir del llamado *factor de desplazamiento (f)*, que se define como el peso en gramos de excipiente desplazado por un gramo de fármaco. En varias farmacopeas y en algunos textos, existen tablas que indican el factor de desplazamiento de determinados fármacos para los excipientes más usuales. En el caso de no conocerse este dato, puede determinarse fácilmente del modo que se indica a continuación.

Se funde el excipiente y se llenan en exceso los alveolos del molde correspondiente. Se deja enfriar y se separa el exceso de excipiente con una espátula. Se coloca el molde en una cámara frigorífica, y cuando la masa se ha enfriado por completo, se extraen los supositorios del molde y se pesan, anotando dicha cantidad en gramos (*m*). Se prepara otra masa de excipiente, en cantidad claramente insuficiente para llenar los alvéolos del molde y se le adicionan los gramos de fármaco requeridos. La mezcla, fundida, se vierte en los alvéolos y se completa el llenado de éstos con excipiente exento de fármaco. Se deja enfriar y se procede como se ha indicado anteriormente, anotando el peso en gramos (*B*)

de los supositorios obtenidos. La diferencia entre este último peso y el de fármaco adicionado (p) corresponde al peso de excipiente necesario para preparar los supositorios finales.

El valor m antes indicado menos el valor $(B - p)$ corresponde al peso de excipiente desplazado por el fármaco. Dividiendo este valor por p , se obtiene el factor de desplazamiento, f , expresado en gramos:

$$f = \frac{m - (B - p)}{p} \quad [4.1]$$

El factor de desplazamiento podría calcularse también utilizando un solo alveolo, pero el procedimiento expuesto resulta más exacto, ya que el error experimental es mucho menor. Si se conoce el factor de desplazamiento de un fármaco en un excipiente dado y se desea calcular el peso de este último necesario para preparar un número determinado de supositorios, se procede como sigue: se llena el molde con excipiente fundido, se deja solidificar por completo, se separa el exceso de masa, se extraen los supositorios y se pesan; sea éste el valor m . Por definición, el factor de desplazamiento f , multiplicado por el peso total de fármaco p que deben contener los supositorios, equivale al peso de excipiente desplazado por el fármaco ($f \cdot p$). Si se resta este valor de m , se obtiene el peso de excipiente necesario para la preparación:

$$\text{Peso de excipiente necesario} = m - (f \cdot p) \quad [4.2]$$

A) Preparación de supositorios por fusión

El procedimiento de obtención de supositorios por fusión es el que generalmente se utiliza a escala industrial. Las etapas del procedimiento pueden esquematizarse como sigue:

- *Tratamiento del excipiente.* El primer paso consiste en fundir el excipiente a una temperatura lo más baja posible, en cubetas de doble pared por las que circula un fluido a la temperatura adecuada. En el fondo de la cubeta se dispone un tamiz que retendrá los fragmentos de excipiente que no se hayan fundido. La masa fundida se pasa, a través del tamiz, al mezclador.
- *Incorporación del principio activo.* Si el principio activo es insoluble en la masa y debe incorporarse como suspensión, el tamaño medio de partícula debe ser inferior a 100 micras, fundamentalmente por dos razones: para evitar la sedimentación en el transcurso del enfriamiento y para facilitar su disolución en el recto. Si el principio activo es insoluble en la masa, pero soluble en agua, puede incorporarse la solución acuosa en forma de emulsión. Esta técnica presenta a veces algunos inconvenientes relativos a la absorción del medicamento.

- *Homogeneización de la masa.* La homogeneidad de la mezcla constituida por el principio activo y el excipiente se lleva a cabo en la cubeta de doble pared a temperatura estrictamente controlada. En al cubeta existe un dispositivo de agitación conveniente (de hélice, de turbina, etc.), y en el caso de las suspensiones y emulsiones la homogeneidad puede mejorarse mediante el paso a través de un molino coloidal. La agitación debe mantenerse mientras dure el llenado de los moldes para evitar la sedimentación del principio activo.
- *Moldeo.* Frecuentemente, los moldes se enfrían antes del llenado para acelerar la solidificación de la masa. Para el vertido se utilizarán técnicas variables, aunque la más generalizada es la circulación de los moldes mediante cintas sin fin, por debajo del conducto dosificador. Los moldes se llenan con un ligero exceso.
- *Enfriamiento de la masa.* Se realiza, generalmente, en dos tiempos. Tras un enfriamiento previo, se procede al raspado del exceso de masa, y tras el enfriamiento final, se procede al vaciado o desmoldeo. El enfriamiento puede llevarse a cabo en grupos frigoríficos estáticos o en túneles frigoríficos. En este último caso se trataría de dos túneles consecutivos por cuyo interior circulan los moldes; a la salida del primer túnel se efectúa el raspado y a la del segundo se procede al vaciado.

B) Tipos de moldes

Existen diferentes tipos de receptáculos para el moldeo de los supositorios. Los *moldes manuales* son los utilizados habitualmente para pequeñas producciones. Constan de dos barras metálicas con medios alveolos que se mantienen unidas mediante tornillos (figura 4.1).

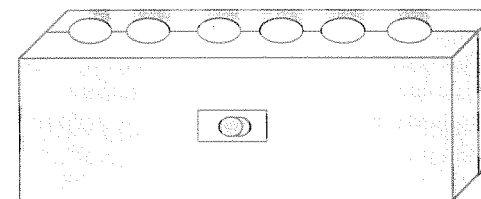


FIGURA 4.1. Molde manual.

En los *moldes para el llenado automático* todas las operaciones se realizan mecánicamente: el llenado de los alveolos se efectúa con bombas dosificadoras que depositan en los alveolos el volumen exacto de masa medicamentosa, por lo que se hace innecesario el raspado. El proceso continúa con el enfriamiento y vaciado. En este

caso los moldes deben hallarse a una temperatura cercana a la de la masa fundida. De esta manera se evita que aparezca una concavidad en la base del supositorio debida a la retracción de la masa.

En la actualidad se utilizan frecuentemente los *moldes embalaje* de materiales termomoldeables. En estos moldes embalaje se inyecta un volumen, exactamente medido, de la masa fundida. De este modo se evita el desmoldeo. Después del enfriamiento el orificio superior por el que se realiza el llenado se cierra mediante una banda adhesiva. Los moldes embalaje deben estar perfectamente calibrados y no se usan lubricantes. La contracción de la masa es suficiente para facilitar el desmoldeo en el momento de uso.

C) Preparación de supositorios por presión

En algunos casos los supositorios se obtienen por compresión de la masa medicamentosa en frío mediante una matriz adecuada. Este procedimiento presenta el inconveniente de que la mezcla, realizada en frío, no es tan homogénea y puede producirse inclusión de aire en la masa.

4.1.4. Ensayos de los supositorios

A) Control organoléptico

Los supositorios deben presentar un aspecto homogéneo en su superficie y en profundidad. La superficie debe ser lisa y brillante, sin *fisuras*, que podrían ser debidas a un enfriamiento excesivamente rápido o a un desmoldeo prematuro o excesivamente tardío. No ha de aparecer ningún tipo de cristalización de principio activo en la superficie.

La base del supositorio debe ser perfectamente plana lo que indica que el raspado se ha realizado en el momento adecuado del proceso de fabricación.

El examen en profundidad se realiza cortando el supositorio longitudinalmente, del ápice a la base. No debe observarse aglomeración o sedimentación del principio activo en el ápice de la forma farmacéutica.

B) Ensayos físicos

En lo que se refiere a las pruebas físicas, hay que controlar los siguientes parámetros en los supositorios:

- *Uniformidad de masa.* Debe practicarse el ensayo indicado en la Farmacopea Europea para las formas sólidas que se presentan en dosis unitarias.

- *Control de dureza.* La dureza debe ser la adecuada para permitir una correcta manipulación en el momento del acondicionamiento y del uso. El ensayo consiste en determinar la presión de rotura de la forma farmacéutica a una temperatura predeterminada, generalmente a 37 °C. En realidad, el control de dureza es un ensayo de fragilidad o resistencia a la rotura de la forma preparada.

Se realiza tal como se indica a continuación. Se dispone una cámara de doble pared por la que circula agua a 37 °C. El supositorio se coloca en el interior de la cámara, entre dos discos. Sobre el superior, que es el que corresponde al ápice del supositorio, se van colocando pesas hasta que el supositorio se desmorona. El ensayo se inicia colocando una pesa de 600 g y adicionando pesas de 200 g a intervalos de un minuto. Se sigue procediendo de este modo hasta que se colapse el supositorio. El peso a que esto sucede da el punto de rotura de la forma farmacéutica (figura 4.2).

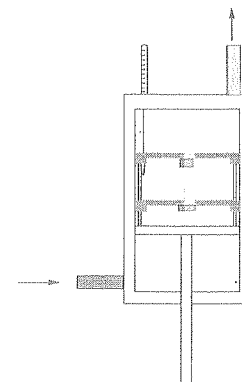


FIGURA 4.2. Esquema del dispositivo para el ensayo de resistencia a la fractura de los supositorios.

- *Tiempo de disgregación.* Es un ensayo de fusión o de dispersión, según el excipiente con que se ha preparado la forma farmacéutica. Se realiza en baño con agua a una temperatura constante de 36-37 °C. El supositorio se sumerge completamente en el baño y se somete a una ligera agitación.

Si el supositorio se halla destinado a fundirse en el recto, debe hacerlo completamente en el baño a una temperatura de 36,5 °C, en un tiempo no superior a 30 minutos. Si el supositorio se halla preparado con excipientes hidrosolubles o hidrodispersables, debe disolverse o dispersarse completa-

mente en el baño a una temperatura de 37 °C, en un tiempo no superior a 60 minutos.

El ensayo indicado permite la determinación de la cesión *in vitro* del principio activo incorporado a la forma farmacéutica si durante su desarrollo se toman muestras de agua a tiempos prefijados y se someten a análisis por métodos adecuados.

Para la realización de este ensayo se utiliza el aparato que se representa en la figura 4.3, que sirve también para determinar el tiempo de disgregación de los óvulos y, en general, de todas las formas sólidas unidosis, rectales o vaginales. Está constituido por un cilindro, abierto por los dos lados, de vidrio o plástico transparente, de espesor adecuado, en cuyo interior se fijan dos placas metálicas en posición horizontal sujetas al cilindro por tres ganchos y separadas entre sí por una distancia de 30 mm. Estas placas se hallan perforadas con 38 orificios de 4 mm de diámetro dispuestos de forma anular alrededor de un orificio central (1, 6, 12, 20 orificios en cada anillo, respectivamente). Este aparato se utiliza para una sola muestra. Para la realización del ensayo, el aparato descrito se introduce dentro de un baño de 4 l de capacidad lleno de agua a 36-37 °C. El baño está provisto de un agitador lento y de un dispositivo que permite mantener el cilindro 90 mm por debajo de la superficie del agua, e invertir su posición cada 10 minutos, sin sacarlo del agua.

El ensayo se realiza con tres unidades y se considera correcto si las tres se disgregan en el tiempo correcto. La disgregación se considera terminada cuando:

- Se ha disuelto completamente el supositorio.
- Los productos de disgregación caen totalmente a través de los orificios de la placa inferior o ascienden por la superior.
- Cuando ninguna materia sólida permanece entre las dos placas perforadas.

— *Ensayos de control de nuevas formulaciones.* Cuando se prepara una nueva formulación, debe hacerse un seguimiento en el tiempo de los controles indicados, especialmente de las características físicas de la forma farmacéutica y de cesión *in vitro* del fármaco o fármacos incorporados.

Se almacena un lote de supositorios a temperatura ambiente, considerando como tal 25 ± 3 °C y otro lote a 4 °C. Se ensayan a tiempos regulares de un mes, tres meses, seis meses, un año y dos años, controlando posibles cambios (que no deben producirse) en el aspecto físico, el punto de fusión y de rotura, la estabilidad del principio activo y en sus características de cesión.

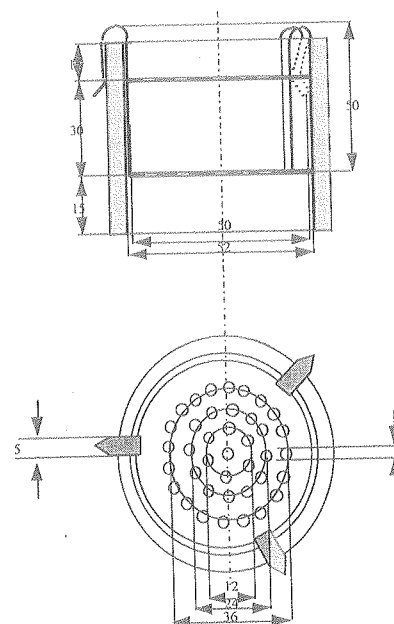


FIGURA 4.3. Aparato para el ensayo de disgregación-disolución de supositorios descrito en la Farmacopea Europea.

4.1.5. Acondicionamiento y conservación

Los supositorios deben envasarse de forma individualizada para que no entren en contacto entre sí y evitar, de este modo, fusiones parciales. Además de los *moldes embalaje* ya citados, pueden utilizarse *placas* de material plástico, rígidas con los alveolos preformados.

También se utilizan *películas termosoldables* sin alveolos preformados. Los supositorios se colocan entre dos hojas que se unen por el calor. Se puede usar hojas de celofán o aluminio revestido de una placa termosensible.

4.2. Otras formas de administración rectal

A continuación se describen otras formas para utilización por vía rectal que pueden incorporar o no sustancias medicamentosas y son de uso más restringido que los supositorios.

4.2.1. Cápsulas

En la monografía que la Farmacopea Europea dedica a los supositorios se incluyen, también, cápsulas rectales o supositorios con cubierta, de uso mucho más restringido. Son semejantes a las cápsulas con cubiertas blandas, son alargadas y lisas y tienen un aspecto externo uniforme. Pueden llevar recubrimiento lubricante. Sus indicaciones son las mismas que las descritas para los supositorios.

Las cápsulas rectales se fabrican industrialmente mediante la técnica de soldadura e inyección simultánea. Deben cumplir los ensayos de uniformidad de masa y de disgregación descritos para los supositorios.

4.2.2. Enemas

Los enemas son formas farmacéuticas líquidas destinadas a la administración rectal. Pueden ser soluciones, suspensiones o emulsiones. El efecto a que se destinan puede ser local o sistémico (enemas terapéuticos o de retención).

Los *enemas de efecto local* se destinan a la evacuación del intestino. Actúan estimulando el peristaltismo intestinal, lo que sucede cuando se introduce un volumen de líquido comprendido entre medio litro y un litro. Pueden ser totalmente acuosos o llevar adicionadas sustancias como la glicerina o el lauril-sulfato sódico, que ayudan a reblandecer las heces. También pueden adicionarse jabones blandos, que actúan como irritantes suaves.

Los *enemas terapéuticos* contienen fármacos que pueden ejercer una acción local en el colon, como puede ser el caso de algunos antiinflamatorios tópicos o antihelmínticos. En otros casos, los fármacos se hallan destinados a una acción sistémica, como, por ejemplo, los narcóticos, los sedantes, los antiinflamatorios generales, los antipiréticos, los betabloqueantes, etc.

Finalmente, debe indicarse que existen *enemas con medios de contraste* (radioopacos) para rayos X, que se utilizan para fines de diagnóstico en enfermedades de colon, como el enema de sulfato de bario.

Bajo un punto de vista tecnológico la preparación de estas formas farmacéuticas no introduce aspectos diferentes a los estudiados en otras formas de dosificación líquidas (soluciones, suspensiones o emulsiones) y que ya han sido descritos ampliamente en otros capítulos.

4.2.3. Pomadas

Son preparaciones de consistencia semisólida que se aplican sobre la mucosa rectal para obtener una acción local. Los excipientes utilizados y el modo de preparación son los mismos que se describen en el capítulo destinado a las pomadas de uso dermatológico.

4.2.4. Espumas

En sustitución de los enemas de retención, para algunos fármacos destinados a aplicación tópica, se utilizan espumas. El principio activo se incorpora a una emulsión y se envasa ésta, como aerosol, utilizando un gas soluble comprimido. Cuando se usa el sistema, el gas convierte la emulsión en espuma. Normalmente, el sistema se agita antes del uso para facilitar la dispersión del gas en el concentrado. Las burbujas formadas resultan estables debido a la presencia de tensioactivos. La preparación de estas formas se describe en el capítulo correspondiente.

4.2.5. Envasado

Las pomadas, enemas y espumas rectales se presentan en recipientes provistos de una cánula u otro dispositivo apropiado para facilitar su administración por vía rectal.

4.3. Formas de administración vaginal

La administración de medicamentos por vía vaginal se remonta a tiempos muy antiguos. Mediante esta vía de administración se persiguen, en general, efectos locales. Sólo en casos excepcionales se utilizan fármacos destinados a ejercer efectos sistémicos, como ocurre en el caso de los anovulatorios. En la monografía que la Farmacopea Europea dedica a los óvulos se incluyen otras preparaciones sólidas destinadas a la administración por esta vía, como son las cápsulas y los comprimidos vaginales.

4.3.1. Óvulos

Los óvulos son preparaciones de consistencia semisólida. Cada unidad puede contener una o varias sustancias medicamentosas y se administran en dosis unitarias. Su forma, volumen y consistencia deben ser adecuados para facilitar su administración por vía vaginal. La masa de un óvulo es de 1 a 15 g. Los excipientes utilizados para la preparación son los mismos que se emplean para la fabricación de supositorios.

Las *bases grasas* sólo se usan ocasionalmente cuando se utilizan fármacos de carácter lipófilo. De este modo, su cesión a partir del vehículo es muy lenta.

Las *bases hidrófilas* son mucho más utilizadas. El excipiente más clásico es la mezcla gelatina-glicerina-agua, que se prepara como se indicó al hablar de los supositorios. La proporción en que intervienen los tres componentes puede variar en un ámbito muy amplio para adecuar la consistencia en función de la naturaleza del fármaco que debe incorporarse. Los óvulos preparados con glicero-gelatina son

poco apreciados debido a su tamaño, alrededor de 15 g, de modo que al fundirse originan una cantidad importante de líquido. Por ello, los excipientes a base de polietilenglicoles han reemplazado a la glicero-gelatina. Son de preparación mucho más sencilla y están constituidos por mezclas de polietilenglicol 1500 y 6000 en proporciones que oscilan entre 60:40 y 40:60, respectivamente.

Estas bases son especialmente adecuadas para fármacos muy activos, no lipófilos, cuya dosificación es baja. La masa media es de 5 g o menos, con lo cual su aplicación es mucho más cómoda y no se pierden por arrastre. Son sensibles a la contaminación y deben ir adicionados de conservantes.

4.3.2. *Comprimidos vaginales*

Son formas farmacéuticas sólidas obtenidas por compresión, precedida, ordinariamente, de granulación. Su forma es variada y está orientada a facilitar su aplicación: ovoide, elíptica, esférica, almendrada o, más corrientemente, de barrita biconvexa más o menos aplanada. Carecen de ángulos y aristas cortantes para evitar lesiones irritativas en la mucosa vaginal, que se traducirían en un aumento de flujo con el consiguiente arrastre del fármaco hacia el exterior.

Actualmente son las formas farmacéuticas vaginales de uso más extendido y han desplazado casi totalmente a los óvulos. Su masa es inferior a la de éstos (entre 0,5 y 3 g) por lo que el arrastre de fármaco al exterior es mucho menor y mayor la duración de los efectos terapéuticos. Por otro lado, la administración es más cómoda e higiénica, factores que han contribuido a su mayor aceptación.

Los comprimidos vaginales presentan las características generales de los comprimidos no recubiertos. En su formulación intervienen, básicamente, los *excipientes* clásicos empleados en los comprimidos convencionales. La selección de los más adecuados, así como la proporción en que deben intervenir en cada caso, deberá ajustarse para que la cesión del principio activo se adapte a la acción que se persigue. Entre los más utilizados cabe citar:

- *Diluyentes*. Suelen ser sustancias solubles. Se emplean, en general, azúcares como la glucosa, el sorbitol, el manitol, la sacarosa y, sobre todo, la lactosa, que se transforma en ácido láctico por acción del bacilo de Döderlein y provee un microambiente poco propicio al desarrollo de microorganismos patógenos; se trata, probablemente, del único compuesto hidrocarbonado que no favorece la extensión de micosis vaginales.
- *Aglutinantes*. Son los coadyuvantes más importantes cuando, como generalmente ocurre, los comprimidos se adaptan a una cesión controlada del principio activo o a una acción prolongada (gelatina, alcohol polivinílico, polivinilpirrolidona, carboximetilcelulosa, alginatos).
- *Lubrificantes*. Se seleccionan también entre compuestos solubles. Se ha preconizado el uso del ácido bórico, provisto además de cierta acción antiséptica,

pero que, si se adiciona en elevada proporción, presenta riesgo de toxicidad por absorción sistémica. Se han recomendado también los polietilenglicoles sólidos (entre 2000 y 6000). Menos recomendables, aunque a veces farmacotécnicamente necesarios, son el monoestearato de glicerilo y el estearato de magnesio, ambos insolubles. No debe utilizarse como lubricante el talco, ya que además de actuar como irritante, puede dar lugar, a largo plazo, a granulomas, que requieren intervención quirúrgica para evitar que degeneren en procesos locales malignos.

Es conveniente, además, utilizar *reguladores de pH*, que se incorporan, generalmente, al líquido de granulación (ácido láctico, mezclas reguladoras).

En ocasiones se incluye un *tensioactivo* con el fin de que el principio activo pueda alcanzar con facilidad todos los repliegues vaginales. El más utilizado es el lauril-sulfato sódico, que actúa como humectante y además es microbicida. Incluso, en ciertos casos, se recomiendan comprimidos efervescentes preparados con bicarbonato sódico y ácidos tartárico, cítrico o bórico. La disgregación expansiva y rápida permite al fármaco disuelto o dispersado en el fluido vaginal alcanzar todos los recovecos de la mucosa vaginal. La adición de tensioactivos y la preparación de este tipo de comprimidos, sin embargo, sólo es recomendable para fármacos poco absorbibles a nivel de la mucosa vaginal, ya que, en caso contrario, podría producirse una absorción masiva del principio activo que podría derivar en efectos sistémicos tóxicos.

La preparación de los comprimidos vaginales clásicos no se diferencia, en sus líneas generales, de la de los comprimidos bucales y sublinguales.

Los ensayos para comprimidos vaginales que se incluyen en la Farmacopea Europea se refieren al control de uniformidad de masa (límites 5 y 10%, como en el caso de los supositorios), de disgregación (30 minutos) y de disolución (tiempo no superior a una hora, en ensayo con 10 ml de líquido, a 37 °C, y en tampón de lactatos a pH 3,9-4,5).

4.3.3. *Cápsulas vaginales*

Las cápsulas vaginales, u óvulos con cubierta, son similares a las cápsulas con cubierta blanda. Son de formas variables, generalmente ovoide, lisas y de aspecto uniforme.

Deben cumplir los ensayos de disgregación y uniformidad de masa ya comentados para los óvulos.

4.4. *Otras formas de administración vaginal*

Además de las formas farmacéuticas sólidas ya descritas, se emplean también por vía vaginal soluciones, cremas, espumas y geles.

Las *soluciones* se administran en forma de irrigaciones, mediante el uso de aparatos para ducha vaginal. Se preparan extemporáneamente a partir de polvos envasados en bolsas unidosis, formas comprimidas fácilmente solubles en la cantidad prescrita de agua, o concentrados líquidos que se diluyen con agua antes de su empleo. También se prescriben soluciones para irrigación de empleo directo. Todos estos preparados están isotonicados y regulados al pH vaginal con sustancias tampones o ácido láctico, una vez dispuestos para el uso.

Las *cremas vaginales* que generalmente se utilizan son las de fase externa acuosa, como por ejemplo el *Unguentum Hydrophillicum* (USP) muy utilizado. También pueden utilizarse bases hidrófilas preparadas a partir de mezclas de polietilenglicoles de diferente peso molecular con el fin de obtener productos de consistencia adecuada, por ejemplo la pomada de polietilenglicol ofical en la USP:

Polietilenglicol 400	50 g
Polietilenglicol 4000	50 g

Esta pomada presenta una consistencia similar a la vaselina filante y permite la adición de un 5% de agua; proporciones superiores la hacen excesivamente fluida.

Otra base muy utilizada es la denominada "base II", constituida por:

Polietilenglicol 4000	50 g
Polietilenglicol 600	40 g
Agua	9 g
Polisorbato 80	1 g

Esta base permite adicionar hasta un 8% de agua para obtener la consistencia deseada.

Los *geles vaginales* se preparan adicionando el agente gelificante a soluciones acuosas del fármaco o fármacos que se desean aplicar. Los agentes gelificantes más empleados son las resinas del tipo Carbopol, que son polímeros carboxivinílicos capaces de producir geles muy fluidos a pH ácido y que, salificados con carbonato sódico al 10%, generan geles mucho más viscosos y de fácil aplicación y mayor persistencia una vez aplicados.

Bibliografía

- Coben, L. J. y Lieberman, H. A.: "Suppositories". En Lachman, L., Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febiger. Filadelfia, 1986.
- Collet, D. M.: "Suppositories and pesaries". En Collet, D. M. y Aulton, M. E.: *Pharmaceutical Practice*. Churchill Livingstone. Londres, 1990.

Handbook of Pharmaceutical Excipients. American Pharmaceutical Association. Washington, 1986.

Le Hir, A.: "Vía rectal" y "Vía percutánea". En *Farmacia Galénica*. Masson, S. A. Barcelona, 1995.

Supositorios. Farmacopea Europea. 2.^a ed. 1991.

Óvulos. Farmacopea Europea. 2.^a ed. 1991.

Aerosoles farmacéuticos

5.1. Introducción

El primer paso al iniciar el capítulo dedicado al estudio de los sistemas aerosoles debe ser la diferenciación del significado del término "aerosol" desde el punto de vista fisicoquímico y el que corresponde a la Tecnología Farmacéutica. En el primer caso, se entiende por "aerosol" un sistema disperso heterogéneo de fase interna líquida (*aerosol niebla*) o sólida (*aerosol humo*) y fase externa gaseosa. Puesto que se trata de un sistema disperso heterogéneo, una de sus características es la inestabilidad, que se manifiesta por la tendencia a la separación de las fases que lo componen. No obstante, se debe señalar que la carga, el tamaño y la dispersión de tamaños de partícula o gotícula de fase interna, así como la relación de densidades gas/líquido o sólido, condicionan fuertemente el comportamiento de estabilidad de estos sistemas. En Tecnología Farmacéutica el término hace referencia más bien al *envase aerosol*, y por él se entiende un producto conservado en un recipiente adecuado, que se dispersa gracias a la fuerza propulsora que proporciona un gas, comprimido o licuado, que se encuentra en el mismo recipiente, aun cuando el sistema a que da lugar tras la descarga no sea lo que se entiende como un verdadero aerosol desde el punto de vista fisicoquímico.

5.1.1. Aspectos biofarmacéuticos

En la actualidad se dispone de una amplia gama de productos en envase aerosol, de los cuales sólo una pequeña parte corresponde a preparados de interés farmacéutico que pueden ser administrados por distintas vías. Ante esta situación parece inevitable la realización de un estudio biofarmacéutico en profundidad de

todas y cada una de las posibles vías de administración. Teniendo en cuenta que en otros capítulos de esta obra se tratarán aspectos relativos a la administración por vía oral o tópica, a continuación se abordará únicamente el comportamiento biofarmacéutico del sistema respiratorio.

La administración de medicamentos en el tracto respiratorio se produce por inhalación. La inhalación de sustancias activas es una práctica que se utiliza desde hace muchísimos años (baste recordar la inhalación del polvo de coca, el rapé, etc.), aunque para la administración de medicamentos su eficacia ha sido reconocida mucho más tarde. Es conveniente, en primer lugar, distinguir entre inhalación a través de la nariz (*nasal*) o de la boca (*pulmonar*), e indicar a continuación que para el tratamiento de afecciones del aparato respiratorio, únicamente tiene interés la inhalación a través de la boca, quedando restringida la utilidad de la inhalación nasal al tratamiento de procesos que tienen lugar a nivel local, en las vías aéreas superiores, como es el caso, por ejemplo, de los distintos tipos de rinitis.

La administración de medicamentos por vía pulmonar no es en sí misma complicada; ahora bien, se debe tener en cuenta que la función propia del aparato respiratorio es prevenir la entrada de elementos extraños al pulmón y eliminar aquellos que, a pesar de todo, consigan penetrar. Según este mecanismo, también quedaría limitada la penetración de medicamentos por esta vía si no se consigue de alguna manera alterar este proceso de defensa natural del organismo. El éxito de la terapia inhalatoria quedará entonces ligado a esta circunstancia, así como a la correcta formulación del producto en el envase aerosol y a la pericia del paciente en la administración. En otras palabras, una terapia inhalatoria segura y eficaz debe plantearse teniendo en cuenta factores de tipo anatomofisiológico y patológico, las características fisicoquímicas del principio activo y el procedimiento de administración.

El árbol respiratorio se puede dividir en tres zonas o regiones bien diferenciadas (figura 5.1):

- *Región nasofaríngea*, o tracto respiratorio superior, que comprende la nariz, la boca, la faringe y la laringe.
- *Región traqueobronquial*, que incluye la tráquea, los bronquios y los bronquiolos terminales.
- *Región pulmonar o respiratoria*, que corresponde a los bronquiolos respiratorios, el canal alveolar, los sacos alveolares y los alvéolos, y que es en donde únicamente tiene lugar el intercambio gaseoso.

Los principios activos administrados en forma de aerosol deben alcanzar un lugar concreto en el árbol respiratorio y en la cantidad suficiente para que sean efectivos. El trayecto que, a grandes rasgos, deben cubrir se puede resumir en las etapas que se comentan a continuación.

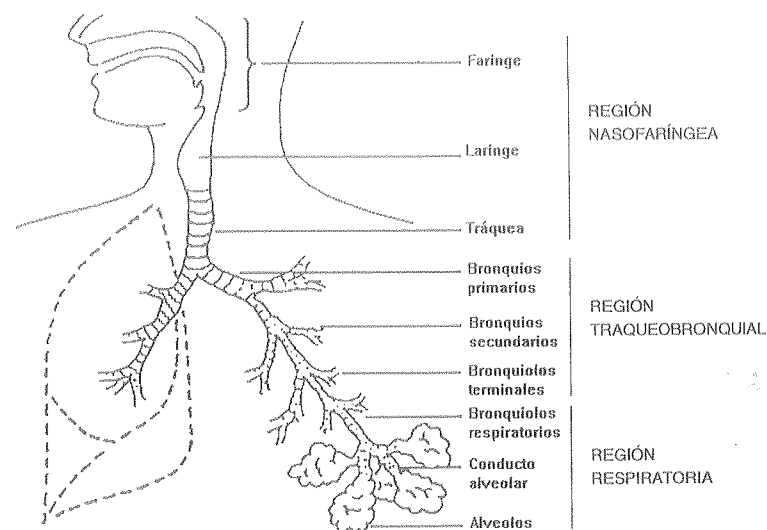


FIGURA 5.1. Esquema del árbol respiratorio.

A) Tránsito o inhalación

A través del tracto respiratorio superior tiene lugar la entrada de los medicamentos inhalados, bien por la nariz o bien por la boca. Se entiende por este proceso la inspiración conjunta del aire y el principio activo que pueda contener en suspensión, desde las proximidades de la nariz o la boca hacia el interior del árbol respiratorio. Las dos primeras regiones de este árbol están recubiertas de un epitelio de tipo pseudoestratificado columnar y ciliado, en el que están presentes también numerosas células caliciformes encargadas de secretar el *mucus* que lo recubre. Su función principal es actuar como conducto de paso y no participa en el intercambio gaseoso, si bien la zona que corresponde a los bronquiolos terminales puede ser el lugar de acción de medicamentos broncodilatadores y otros similares, de los que se espera un efecto local sobre la musculatura lisa de los bronquios. La tercera región es, como ya se ha comentado, la pulmonar, cuyos componentes son los que realmente intervienen en el intercambio gaseoso. El epitelio de esta región no es de tipo ciliado y, a nivel de los alveolos, es plano, simple y de tipo escamoso. Además, está recubierto por un material con propiedades tensioactivas, segregado por la propia pared alveolar, que se encarga de prevenir el colapso de su frágil estructura.

Los factores que condicionan el tránsito de los medicamentos en forma de aerosol son el tamaño de partícula, el modo respiratorio, las características anatómicas de las vías respiratorias y posibles factores patológicos, entre otros.

B) Depósito

Se trata quizá de la etapa más importante, sobre todo desde un punto de vista práctico. Una vez que el medicamento ha logrado penetrar hasta la zona apropiada del tracto respiratorio, debe depositarse en ella. Este proceso consiste en una retención de la sustancia inhalada en la capa que recubre el sistema respiratorio. Ahora bien, sólo una parte de la cantidad total inhalada podrá ser retenida, mientras que el resto saldrá de nuevo al exterior, en la respiración.

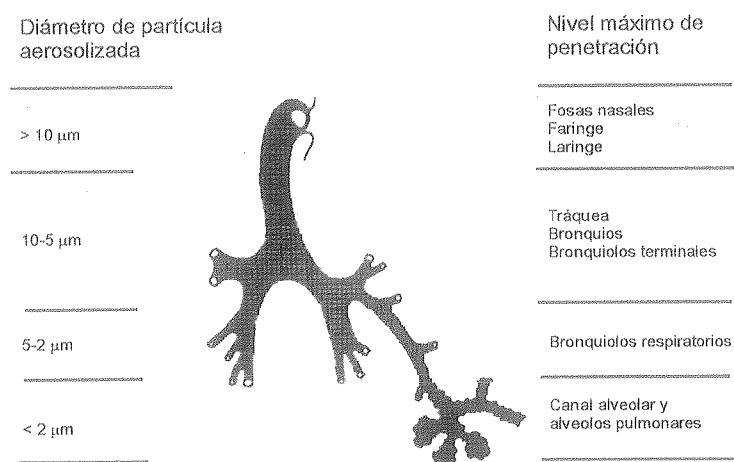


FIGURA 5.2. Depósito de las partículas en el sistema respiratorio según su tamaño.

Las partículas con un tamaño superior a 10 µm se depositan en su totalidad en la región nasofaríngea, tras sufrir un impacto por inercia. Las que tienen un tamaño comprendido entre 2 y 10 µm quedan retenidas en la región traqueobronquial tras su sedimentación gravitacional. Aquellas partículas que presenten un tamaño próximo a 2 µm podrán alcanzar la zona respiratoria; por último, aquellas cuyo tamaño esté por debajo de 0,5 µm, tras alcanzar la zona respiratoria, serán eliminadas con el aire espirado. En consecuencia, el tamaño de partícula óptimo de un sistema aerosol para inhalación se puede considerar comprendido, en términos generales, entre 3 y 6 µm.

C) Retención y aclaramiento

Con posterioridad a su depósito, las sustancias inhaladas en forma de aerosol pueden permanecer retenidas durante un tiempo más o menos prolongado, hasta

que finalmente son objeto de un proceso de aclaramiento o eliminación. Básicamente, si la retención se ha producido en un tramo del tracto respiratorio con células ciliadas y recubierto de *mucus*, el proceso de aclaramiento se lleva a cabo a través del *ascensor mucociliar*, cuya misión es llevar a las partículas extrañas retenidas en el *mucus* hasta la faringe, en donde son deglutidas. Si el depósito ha tenido lugar en la zona respiratoria, se producirá un drenaje de las partículas a través del sistema linfático.

La actividad de las partículas de medicamento depositadas está determinada tanto por su velocidad de disolución y difusión a través de la capa de *mucus*, como por la velocidad con que se produzca el recambio de esta capa mucosa. Este proceso de captura de las partículas en el *mucus*, seguido del transporte hacia las vías respiratorias superiores, tiene lugar en todo el árbol, a excepción de los canales, los sacos alveolares y los alveolos, ya que en esta zona sólo existe el film de tensoactivo.

La duración de este aclaramiento es, aproximadamente, de 100 horas, y en las primeras 24 horas se elimina entre el 30-40%.

D) Absorción

Durante esta etapa, una parte de la sustancia inhalada y retenida en el tracto respiratorio, es absorbida a través de la mucosa que lo recubre, si bien este proceso puede resultar selectivo para determinados principios activos. Así, por ejemplo, para que una sustancia sea absorbida a nivel nasal, ésta debe exhibir una rápida disolución y capacidad de difusión a través de la mucosa, ya que la superficie disponible para la absorción es relativamente pequeña.

En la boca y la faringe, la absorción se realiza a nivel de la superficie interna, después de que el principio activo se haya diluido en la saliva. En esta localización puede ocurrir también que una parte importante de las partículas del aerosol retenidas puedan ser deglutidas y entonces pasen al tracto digestivo. Ésta constituye una de las vías principales para que se manifiesten efectos secundarios del principio activos en otros órganos.

En la tráquea se absorben bien algunos principios activos de carácter liposoluble, como el barbitol, el tiopental, la esticnina o el curare.

En la mayoría de los casos se espera un efecto a nivel local de los medicamentos que se administran por inhalación en forma de aerosol. Sin embargo, cuando el efecto se produce en los alvéolos, se debe tener presente la posibilidad de una absorción sistémica del principio activo, dada la gran extensión disponible para la absorción que presenta esta zona y la elevada vascularización que la acompaña. Esta circunstancia explica el hecho de que, eventualmente, se pueda recurrir a este tipo de administración para obtener un efecto sistémico de algunos medicamentos, así como la aparición de efectos no deseables para otros muchos.

5.1.2. Ventajas

Una de las principales razones para la rápida y amplia aceptación de los sistemas aerosolizados como formas de dosificación de un elevado número de medicamentos, es que proporcionan muchas y variadas ventajas al usuario. Estas ventajas han sido descritas por diversos investigadores y, concretamente para los sistemas presurizados, se podrían resumir en las que muestra el cuadro 5.1.

CUADRO 5.1
Ventajas que ofrece la utilización de aerosoles farmacéuticos

- Rapidez en el inicio de la acción
- Eliminación del efecto de primer paso hepático
- Eliminación de la degradación a nivel gástrico
- Mínimo riesgo de que se produzca una contaminación del preparado
- Disminución de la dosis terapéutica, lo que reduce la posibilidad de que se produzcan efectos secundarios
- Posibilidad de ajuste de la dosis a las necesidades de cada paciente
- Posibilidad de utilizar esta vía como alternativa si el paciente recibe otro medicamento con el que pueda producirse interacciones
- Posibilidad de utilizar esta vía como alternativa para principios activos con absorción errática tras administración oral o parenteral

Los aerosoles presurizados constituyen una forma de dosificación muy cómoda y fácil de usar, y además no necesitan una manipulación previa al uso de la misma por parte del paciente. No plantean problemas de conservación, puesto que las características del propio envase garantizan la ausencia de cualquier tipo de contaminación del preparado y, por lo tanto, su esterilidad.

5.1.3. Aplicaciones

Son muchos los productos disponibles en envase aerosol y, por lo tanto, su campo de aplicación es muy extenso y abarca sectores industriales muy diversos. Entre aquellos que tienen una posible aplicación farmacéutica habría que diferenciar los de administración tópica y los sistemas para inhalación.

A) Sistemas para administración tópica (piel y mucosas)

Son preparados aerosol que se administran sobre la superficie corporal o sobre mucosas, como la vaginal o la rectal. Los principios activos habituales en una aplicación de este tipo son antisépticos, antibióticos, anestésicos locales, esteroides, agentes formadores de películas protectoras para grandes quemaduras, etc.

Estos preparados han tenido una buena aceptación, además de por las ventajas inherentes a cualquier sistema aerosol, por otras propias de aquellos de uso tópico. Entre ellas cabe destacar la reducción en el proceso irritativo que sigue a la administración de cualquier pomada o crema sobre la piel, de manera que en ocasiones llega a eliminarse. Son sistemas que resultan más económicos, ya que pueden aplicarse fácilmente en forma de una fina película que cubre una superficie considerable, lo que favorece el proceso de absorción y, por lo tanto, se incrementa la eficacia de muchos principios activos.

B) Sistemas para inhalación

Como ya se ha indicado, la inhalación de sustancias activas se puede producir a través de la nariz o de la boca. La vía nasal sólo resulta útil para tratar procesos que tienen lugar a nivel local, si bien en los últimos años se ha incrementado considerablemente el interés por esta vía como alternativa a la administración parenteral de moléculas de tipo peptídico (por ejemplo, la calcitonina), que hoy por hoy representa la única posibilidad, dada la extrema labilidad que tienen estas moléculas. En lo que se refiere a la vía pulmonar, la enfermedad que mejor responde a una terapia de este tipo es, sin duda, la insuficiencia respiratoria que se produce, bien por asma, bien por una limitación al flujo aéreo por causas de diversa índole. Por esta razón, los medicamentos que con más frecuencia se administran en aerosoles para inhalación son los siguientes:

- *Broncodilatadores*: salbutamol, terbutalina, salmeterol, formoterol, bromuro de ipratropio.
- *Antialérgicos*: cromoglicato, nedocromil.
- *Corticoides*: budesonida, beclometasona.

Tradicionalmente, los medicamentos destinados a ser administrados por inhalación han sido incorporados en sistemas aerosol de tipo *dosificadores presurizados*, sistemas que en la actualidad están siendo ampliamente cuestionados a consecuencia de los problemas medioambientales que se asocian a los hidrocarburos cloro-fluorados que, habitualmente, llevan como propelentes. Por esta razón, en la actualidad, los esfuerzos se dirigen a la búsqueda de nuevos propelentes que, sin producir deterioro en el medioambiente, proporcionen sistemas aerosol de características adecuadas para una inhalación eficaz, o al desarrollo de sistemas *dosificadores no presurizados*, que básicamente son inhaladores de polvo y nebulizadores.

5.2. Sistemas presurizados

Una buena parte de los medicamentos que forman parte del actual arsenal terapéutico han sido administrados o aplicados al organismo por medio de un sistema

presurizado. Esta forma de dosificación se ha utilizado tanto para la inhalación, como para la administración tópica de un buen número de principios activos (epinefrina, isoproterenol, albuterol, cromoglicato, beclometasona, dexametasona, ergotamina...) destinados al tratamiento de diferentes procesos patológicos, como el asma, las migrañas o distintas manifestaciones dermatológicas. Son diversas las razones que justifican la buena aceptación que ha recibido esta forma de administración, y que pueden verse en el cuadro 5.1.

5.2.1. Clasificación de envases aerosol

Para proceder a una clasificación de envases aerosol, se puede atender a diverso criterios; entre ellos los principales son el número de fases y el tipo de descarga.

A) Número de fases

Dentro de un envase aerosol, los elementos que constituyen la formulación (generalmente el propulsor y el concentrado) se pueden encontrar formando sistemas con diferente número de fases.

— *Sistemas bifásicos.* Son los más simples de todos. Están constituido por una fase líquida y una gaseosa. En el caso de que en el envase esté presente un propulsor licuado, la fase líquida estará constituida por el propio propulsor en estado líquido y en él estará disuelto el principio activo, para lo cual en ocasiones es necesario incorporar un cosolvente. La elección de este cosolvente debe hacerse con cuidado, ya que en ocasiones puede plantear problemas de toxicidad. La fase gaseosa será el propulsor, en forma de gas, en equilibrio con el propulsor en estado líquido.

En el caso de que el propelente del envase aerosol sea un gas comprimido, éste será el que constituya la fase gaseosa del sistema, mientras que la fase líquida será una disolución del principio activo en un disolvente adecuado.

— *Sistemas trifásicos.* Dentro de ellos se pueden dar las siguientes combinaciones:

- *Una fase gas más dos fases líquidas inmiscibles.* Estas dos fases líquidas son el propio propulsor licuado y una disolución, generalmente acuosa, del principio activo. Estas dos fases se disponen en el interior del envase de acuerdo con sus densidades relativas.
- *Una fase gas más dos fases líquidas emulsionadas.* En este caso puede tratarse de una emulsión O/W o W/O, si bien lo habitual es que se trate de una emulsión de fase externa acuosa, siendo la fase interna el propulsor en forma líquida. Este tipo de sistema es el que da lugar a la for-

mación de espuma; concretamente, cuando se acciona la válvula del aerosol, la emulsión sale al exterior de manera que, al encontrarse a la presión atmosférica, el propelente pasa al estado de vapor y convierte la emulsión en una espuma. Jabones para el afeitado y champús, así como diversos principios activos para administración tópica, han sido incorporados en aerosoles de este tipo.

— *Una fase gas más una fase líquida más una fase sólida.* La fase sólida se encuentra en suspensión en la fase líquida, que será el propulsor licuado, lo que hace necesaria la incorporación de un agente suspensor y un antiadherente para impedir que se formen aglomerados a distintos niveles (entre partículas, a las paredes, a la válvula, etc.). La fase gaseosa será el propulsor en forma de gas.

B) Tipo de descarga

La aplicación concreta a que se destina un envase aerosol condiciona el tipo de descarga más conveniente. El tipo de descarga es el resultado de combinar una serie de factores tecnológico entre los que cabe destacar, entre otros, el número de fases presentes en el interior del envase, las propiedades fisicoquímicas de los componentes de la formulación y las características propias de la válvula de descarga. Generalmente se acepta la siguiente clasificación:

- *Aerosoles de descarga espacial.* Conducen a la formación de un aerosol tipo *niebla*, por dispersión del producto que contienen en forma de pequeñas gotitas que permanecen en el aire durante períodos de tiempo prolongados. Este tipo de aerosoles se utiliza para la administración pulmonar de medicamentos y también para insecticidas eficaces contra insectos voladores o para ambientadores.
- *Aerosoles de descarga en polvo.* Cuando se acciona la válvula de estos aerosoles se produce la salida al exterior de partículas sólidas, incluidas en el seno de gotas del propulsor licuado, de tal manera que cuando tiene lugar el consiguiente cambio de estado en éste, se genera un aerosol tipo *humo*.
- *Aerosoles de descarga superficial.* En cada descarga del aerosol se produce una dispersión del producto en forma de gotas de tamaño relativamente grande, que tienden a depositarse sobre las superficies. Se utilizan para la administración tópica de medicamentos, para insecticidas contra insectos no voladores y en cosmética, en diversos productos como lacas, perfumes, colonias, etc.
- *Aerosoles de descarga líquida.* Al accionar la válvula se produce una descarga continua del producto que contienen en forma de chorro, ya que no llevan pulverizador en la válvula y el producto sale al exterior mientras se mantenga accionado el pulsador. Se utilizan para aplicar tónicos y lociones sobre la piel.

5.2.2. Elementos de un envase aerosol

Un sistema aerosol de tipo presurizado está formado por diferentes elementos (figura 5.3) que se pueden encuadrar dentro de dos categorías fundamentales: elementos mecánicos y elementos de formulación.

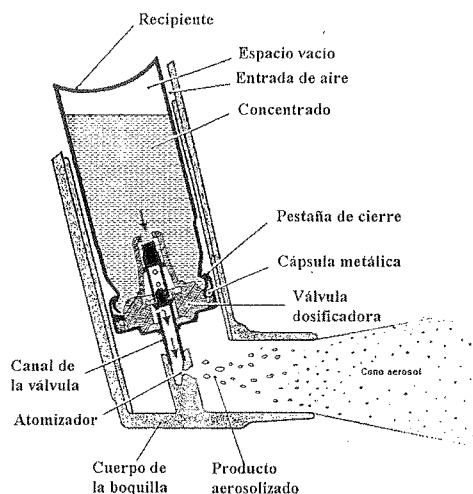


FIGURA 5.3. Sección de un aerosol presurizado.

A) Elementos mecánicos

Son el recipiente o envase y la válvula, los cuales garantizan, conjuntamente, el cierre hermético del sistema, además de proporcionar la resistencia necesaria para soportar la sobrepresión que es preciso que exista en su interior. Asimismo, deben ser considerados elementos mecánicos las boquillas y espaciadores que facilitan la correcta administración de los sistemas para inhalación.

1. Recipientes

En general, los recipientes tienen forma cilíndrica y han sido fabricados a partir de diferentes materiales, que cumplen el requisito de presentar una resistencia adecuada para soportar una sobrepresión en su interior, así como una inercia química que garantice su estabilidad en contacto con el propulsor y los demás elementos de la formulación. Entre los que más se han utilizado se pueden citar:

- *Hojalata*. Es chapa de hierro recubierta de estaño. Con este material se fabrican envases ligeros y relativamente económicos, aunque en ocasiones no basta el recubrimiento de estaño para dotarlos de suficiente inercia química y es necesario un segundo recubrimiento con resinas o lacas.
- *Vidrio*. Es un material adecuado para sistemas aerosol de uso farmacéutico, ya que no presenta incompatibilidades, tiene un alto valor estético y el contenido del envase resulta visible en todo momento al usuario. Aunque presenta una buena resistencia mecánica, su uso queda limitado a preparados que no necesiten una elevada sobrepresión interna ante el riesgo de explosión del envase. Por este motivo suele combinarse con plástico, unido o no al envase, para evitar el riesgo de proyección de partículas en caso de explosión.
- *Aluminio*. Es el material de elección en la mayoría de los aerosoles para aplicación tópica, y además es el preferido en sistemas dosificadores presurizados para inhalación. Los envases de aluminio pueden ser de tipo monobloque, formado por una única pieza, o estar constituidos por dos elementos; en ambos casos llevan una abertura normalizada donde se aloja la válvula. Estos envases son ligeros y prácticamente inertes, ya que pueden reaccionar con algunos disolventes, como el alcohol, y con ciertos principios activos. Por ese motivo se pueden recubrir por su cara interna con revestimientos similares a los empleados en el caso de la hojalata.

2. Válvulas

Probablemente constituyan la parte fundamental de los sistemas presurizados, ya que se trata del elemento mecánico a través del que se realiza la descarga y, junto con la propia formulación, determina que las características del producto descargado resulten adecuadas. Además, son los elementos que garantizan el cierre hermético del recipiente y regulan el flujo de producto desde el envase. Pueden ser de dos tipos:

- De descarga *continua*. Son dispositivos sencillos que proporcionan un flujo continuo de producto mientras que se mantenga accionado el pulsador.
- *Dosificadoras*. Permiten la salida al exterior únicamente de la cantidad determinada de producto en cada pulsación, de acuerdo con un esquema de funcionamiento como el que se recoge en la figura 5.4. En realidad, se trata de una doble válvula cuya función es medir, de forma repetida y reproducible, pequeños volúmenes del concentrado en el que está presente el producto activo.

Sea cual sea el tipo de válvula, se trata de un dispositivo formado por diferentes elementos (figuras 5.5 y 5.6) fabricados a partir de diversos materiales, de tal manera que el test de correcto funcionamiento de las mismas constituye uno de los aspectos críticos en el control de calidad de aerosoles.

El *núcleo* es la pieza fundamental, ya que es la que permite la comunicación entre el interior del envase (a través del *muelle*) y el exterior, una vez que se ha accionado el pulsador. El *cuerpo* de la válvula aloja en su interior a todos los elementos que la componen y lleva un orificio por el que se une al *tubo de alimentación*, que es el elemento que sirve para el transporte del producto desde el fondo del envase hasta el núcleo de la válvula. En aquellos casos en los que el envase aerosol deba ser descargado en posición invertida, no se requiere la presencia de este último componente. Por último, el *pulsador* es elemento que hace posible de forma rápida y conveniente la liberación del contenido a partir de un sistema presurizado.

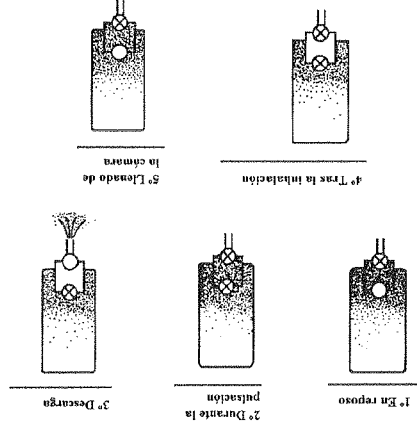


FIGURA 5.4. Esquema de funcionamiento de una válvula dosificadora.

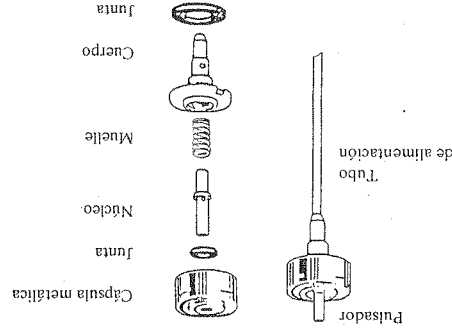


FIGURA 5.5. Elementos constitutivos de una válvula convencional.

3. Boquillas y espaciadores

Las boquillas son elementos especialmente diseñados para la inhalación a través de la boca. Se acoplan al orificio de descarga interponiéndose entre el propio envase aerosol y la boca. Su presencia reduce la posibilidad de que se produzcan movimientos involuntarios del envase durante la inhalación, y además constituyen un canal adecuado para la aspiración del producto por parte del paciente, con una pequeña resistencia al flujo de aire. Generalmente están hechas de plástico y la forma habitual, más o menos evolucionada, es la de cilindro acodado (figura 5.3). La parte de la boquilla que se introduce en la boca puede ser "aumentada" por medio de un nuevo elemento, conocido como *espaciador*. Este nuevo elemento mecánico puede ser un simple tubo cilíndrico o una cámara de dimensiones mucho mayores (figura 5.7); pero su función es, en cualquier caso, reducir los problemas que se asocian a la dificultad de coordinar pulsación/inhalación, sobre todo en pacientes asmáticos, y de esta manera incrementar la tracción de medicamento que puede acceder al pulmón. Además la presencia del espaciador facilita la evaporación completa del propulsor y disminuye la posibilidad de depósito por impacto de las partículas o gotículas en la boca.

B) Elementos de la formulación

Son el principio o principios activos, el propulsor y otras sustancias auxiliares como pueden ser disolventes, emulsificantes, agentes suspensores, etc., que pueden contribuir a que el sistema aerosol que se genere resulte adecuado para el tipo de administración que para él se haya previsto. En cualquier caso, de todos ellos quizá sea el propulsor el elemento fundamental, ya que todo el mecanismo de fun-

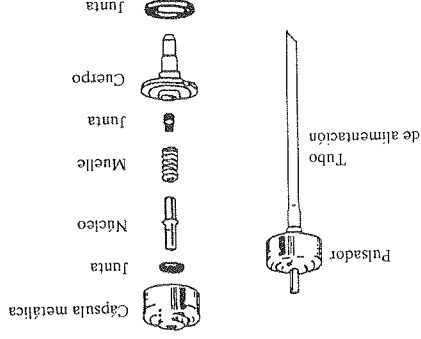


FIGURA 5.6. Elementos constitutivos de una válvula dosificadora.

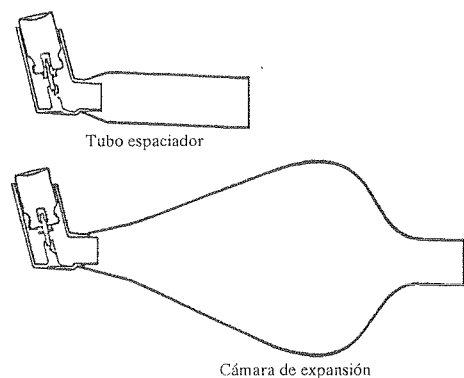


FIGURA 5.7. Boquillas y espaciadores (tubos o cámaras) para aerosoles de inhalación.

cionamiento del sistema está fuertemente condicionado por la naturaleza del propulsor elegido (gas licuado o comprimido).

1. Propulsor

Ha sido considerado como el corazón del aerosol presurizado, ya que, además de proporcionar la fuerza propulsora para generar el sistema aerosol deseado, en muchas ocasiones es también un componente más de la formulación y, por supuesto, es determinante de las características que presente el producto una vez que sale del propio envase aerosol.

Fundamentalmente son dos los tipos de propulsores que se utilizan en envases aerosol: *gases licuados* y *gases comprimidos*, algunos de los cuales se recogen en el cuadro 5.2.

CUADRO 5.2
Propulsores más empleados en sistemas farmacéuticos

GASES LICUADOS	Hydrocarburos halogenados	Clorofluorocarbonados (CFC) Hidroclorofluorocarbonados (HCFC) Hidrofluorocarbonados (HFC)
	Hydrocarburos	Butano Isobutano Propano
GASES COMPRIMIDOS	Dióxido de carbono	
	Óxido nítrico Nitrógeno	

Gas licuado

Es aquel que a presión y temperatura ambiente se presenta en forma gaseosa, pero que se licua con facilidad al aumentar la presión del recinto que lo contiene.

Si un recipiente herméticamente cerrado contiene un gas licuado, la presión en su interior vendrá determinada por la presión de vapor del gas (P_v) a la temperatura a la que se encuentre el envase. Por otro lado, es importante señalar que en el interior del recipiente en estado de reposo existe un equilibrio dinámico entre el propulsor que se encuentra en fase líquida y el que se presenta en fase gaseosa. Así, cuando se produce una descarga de producto, el propulsor licuado sale al exterior junto con los otros componentes de la formulación, de manera que en el interior del envase se observa una caída momentánea de la presión (figura 5.8A), consecuencia del aumento de volumen de la fase gaseosa. Esta situación se dice que es momentánea, ya que, casi de inmediato, tiene lugar un intercambio de moléculas entre la fase líquida y la gaseosa a través del cual se recupera de nuevo el equilibrio y, por lo tanto, el valor de presión inicial en el envase.

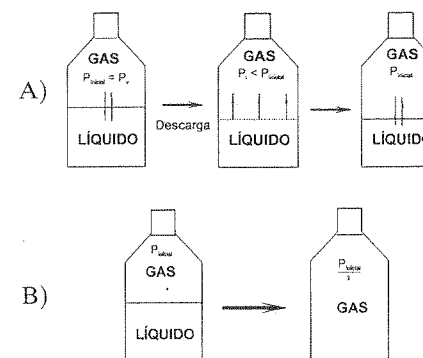


FIGURA 5.8. Esquema de funcionamiento de un sistema presurizado, con un propulsor (A) licuado o (B) comprimido.

Como consecuencia de este proceso, se puede considerar que la presión interna en un envase aerosol con propulsor de tipo gas licuado es constante e igual a la P_v del gas a la temperatura a la que se encuentre, siempre que en su interior exista un pequeño volumen del propulsor en forma líquida. Este mecanismo de funcionamiento garantiza la salida al exterior de la totalidad del preparado que contiene el envase. Además, es de destacar el hecho de que en este tipo de aerosoles no se requiere la presencia de un pulverizador en la válvula, ya que el inmediato cambio de estado que experimenta el propulsor al salir al exterior (líquido→gas) es el que da lugar a una fina dispersión del producto.

En múltiples ocasiones no se utiliza un único gas propulsor sino una mezcla de varios. En estos casos, la presión en el interior del envase, o P_{TOTAL} , de acuerdo con la Ley de Raoult de las disoluciones ideales, es:

$$\sum P_i = P_T = \sum X_i P_i^0$$

donde P_i es la presión parcial de cada componente a una temperatura dada, X_i es la fracción molar de cada componente en la mezcla y P_i^0 la presión de vapor de cada componente a dicha temperatura.

Los gases licuados que hasta hace poco tiempo se utilizaban en la fabricación de sistemas aerosol de tipo presurizado eran los hidrocarburos cl fluorados (CFC) y fluorado, los más empleados de los cuales eran los no inflamables y de toxicidad reducida. En todo el mundo, este tipo de compuestos se conocen con el nombre de átomos de carbono presentes en la molécula, la segunda corresponde al número de átomos de hidrógeno más uno, y la tercera representa el número de átomos de flúor. El resto, hasta completar las valencias libres, serán átomos de cloro. En el caso de que existan isómeros, se asignarán las letras minúsculas *a*, *b*, *c*,... en orden de asimetría creciente y teniendo en cuenta que el isómero más simétrico de todos no lleva ninguna letra. Si el compuesto es cíclico, se antepone la letra *c* a la anotación numérica. Algunos ejemplos que ilustran este tipo de nomenclatura, junto con las características más relevantes de cada uno, se pueden observar en el cuadro 5.3.

CUADRO 5.3 Características de algunos propulsores licuados empleados en sistemas farmacéuticos

PROPULSOR	FÓRMULA MOLECULAR	PUNTO DE EBULLICIÓN A 1 at (°C)	PRESIÓN DE VAPOR A 21 °C (bar)	INFLAMABILIDAD (% vol en el aire)
CFC-11	CCl ₃ F	23,8	-0,10	NF
CFC-12	CCl ₂ F ₂	-29,8	4,84	NF
CFC-114	CF ₂ ClCF ₂ Cl	3,6	0,89	NF
HCF-124	CF ₃ CHClF	-11,1	0,79	NF
FC-318	C ₄ F ₈ cíclico	-5,8	1,75	NF
HFA-134a	CF ₃ CH ₂ F	-26,2	1,22	NF

Desde 1978 se vienen desarrollando en todo el mundo acciones conjuntas, encaminadas a eliminar el consumo de CFC, con la única excepción de los CFC 11, 12 y 114, cuyo uso se permite todavía en sistemas presurizados para inhalación de medicamentos. En 1986, el *Protocolo de Montreal sobre sustancias que dañan la Capa de Ozono* hace una llamada para lograr una reducción en el consumo de CFC en América del Norte y Europa, al 50% del consumo en esa fecha para el año 1998.

Gas comprimido

Atendiendo a estas directrices, se puede decir que los CFC están en este momento fuera del consumo general, aunque continúan utilizándose en aerosoles para inhalación (representan menos del 0,4% del consumo total en 1968) hasta que las investigaciones en curso permitan encontrar algún propelente alternativo, de eficacia similar pero poco agresivos con el medio ambiente. Los hidrofluorocarbonos (HFA), que no tienen cloro en su estructura, podrían ser una buena alternativa; concretamente el HFA-134_a se utiliza ya como propelente en sistemas presurizados de 3M Pharmaceuticals (*Airont*TM, que contiene sulfato de salbutamol).

Es un gas generalmente insoluble en preparado líquido contenido en el envase aerosol, de tal manera que, a medida que avanza el número de descargas, se produce una caída en la presión en el interior del envase. Así, suponiendo que en un principio la ocupación del envase fuese al 50% gas/líquido (figura 5.8B), al final la fase gaseosa ocupará prácticamente el 100% del volumen del envase, siendo la presión final igual a la mitad de la inicial.

En sistemas que contienen un propulsor de este tipo, en el momento de la descarga se produce la salida al exterior del preparado líquido (*solución o dispersión*) en forma de chorro, lo que hace necesaria la presencia de un pulverizador en la válvula del aerosol para poder garantizar una adecuada dispersión del producto. Dependiendo de la naturaleza de la formulación y del tipo de válvula utilizado, el producto que se puede obtener puede ser semisólido, espuma o una fina niebla, si bien prácticamente queda excluido su empleo en sistemas para inhalación.

CUADRO 5.4 Características de los propulsores comprimidos de uso más frecuente

PROPIEDAD	DÍÓXIDO DE CARBONO	ÓXIDO NITROSO	NITRÓGENO
Fórmula molecular	CO ₂	NO	N ₂
Punto de ebullición (°C)	-78,33	-88,33	-195,55
Presión de vapor a 21 °C (bar)	58,74	50,68	33,93
Solubilidad en agua a 25 °C	0,7	0,5	0,014

Entre los gases comprimidos que más se utilizan se pueden citar el nitrógeno, el anhídrido carbónico, el óxido nítrico, etc. En el cuadro 5.4 se recogen algunas de sus características más importantes.

Ventajas e inconvenientes del gas comprimido con respecto al gas licuado

Las principales ventajas que puede representar el uso de propelentes tipo gas comprimido en sistemas presurizados son:

- Bajo precio.
- Gran inercia química.
- Baja toxicidad.
- Presión interna independiente de la temperatura ambiente.
- Ausencia de problemas de contaminación ambiental.

En lo que se refiere a los inconvenientes, son sobre todo relativos a lo inapropiados que resultan como propulsores en sistemas presurizados para inhalación:

- Modificación de la presión interna a medida que avanza el número de descargas, es decir, a medida que se aumenta la relación de volúmenes gas/líquido.
- Presión de llenado suficientemente alta ($P_{inicial}$ aprox. 6 kg/cm^2) para garantizar una sobrepresión interna suficiente como para completar la descarga total del envase (P_{final} aprox. 3 kg/cm^2).
- Elevado porcentaje del volumen del envase ocupado por el propulsor comprimido.
- Deficiente dispersión del producto al salir al exterior como consecuencia de la descarga en chorro, incluso disponiendo de un pulverizador en la válvula del aerosol.

2. Principio activo y otros componentes de la formulación

En sistemas bifásicos, cuando el propulsor es un gas licuado, la fase líquida es una disolución del principio activo en dicho propulsor. Puesto que, en general, no son buenos disolventes, casi siempre hay que incorporar un cosolvente (por ejemplo, etanol). Cuando se produce una descarga, la fase líquida sale al exterior, evaporándose el propulsor rápidamente y quedando una fina dispersión de pequeñas gotas o partículas.

La formación de espuma, como ya se ha adelantado, se consigue a través de un sistema trifásico que cumpla el requisito de que el propulsor sea soluble o bien constituya la fase interna de una emulsión O/W. En ocasiones, es necesario incorporar un agente tensioactivo que permita la estabilización de las burbujas que forman la espuma.

La formación de aerosoles tipo *humo* se consigue suspendiendo partículas sólidas, generalmente en el propulsor licuado, en presencia de diferentes adyuvantes que previenen fenómenos no deseados como el *caking*, el crecimiento cristalino o la obturación de la válvula del aerosol.

5.2.3. Llenado de aerosoles

El procedimiento para el llenado de aerosoles depende de forma directa del tipo de propulsor elegido. Cuando el propulsor es un gas licuado, debe suministrarse al

envase en forma líquida, bien por presión o por enfriamiento. Si por el contrario el propulsor es un gas comprimido, se suministra al envase como tal gas y el llenado tiene que hacerse por presión, introduciendo el propulsor a través de la válvula.

A) Método de llenado por enfriamiento

Por este método el propulsor se mantiene en fase líquida, para lo cual se enfría por debajo de la temperatura de ebullición, y a continuación se dosifica. La temperatura de enfriamiento debe ser lo suficientemente baja como para que no se produzcan grandes pérdidas de propulsor por evaporación durante el proceso; al mismo tiempo, los primeros vapores que se produzcan han de desplazar el aire que contiene el envase aerosol.

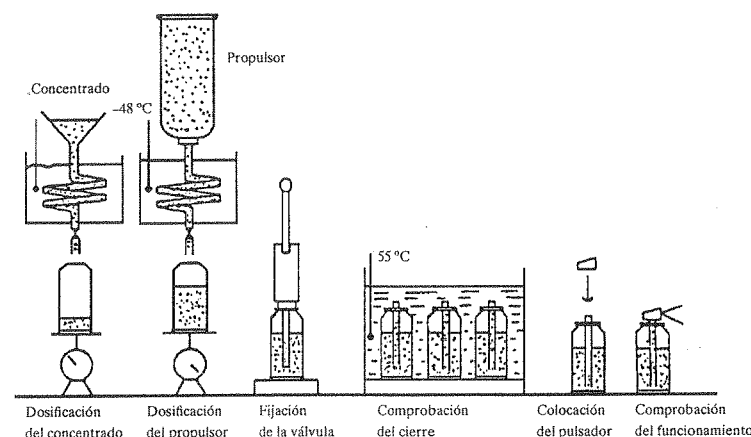


FIGURA 5.9. Etapas del procedimiento de llenado en frío.

De forma esquematizada, las etapas que se deben cubrir en un procedimiento de este tipo son siguientes (figura 5.9):

- Limpieza de los recipientes para eliminar las partículas de polvo adheridas a las paredes internas, para lo cual se acude bien a aire comprimido o a vacío. En caso necesario también pueden ser esterilizados.
- Dosificación del concentrado frío en los recipientes, también fríos. La cantidad vertida se controla mediante pesada.
- Dosificación del propulsor que se descarga libremente en el interior del recipiente. La cantidad vertida se controla, igualmente, por pesada.
- Colocación y fijación automática de la válvula al recipiente.

- Comprobación de la estanqueidad del cierre, colocación del pulsador y verificación del funcionamiento. La estanqueidad se prueba en un baño de agua a 55 °C durante 5 minutos, mediante la salida de burbujas, que indican un cierre defectuoso.
- Este procedimiento de llenado exige disponer de costosas instalaciones industriales, equipadas con sistemas frigoríficos que permitan mantener temperaturas del orden de -40 °C.

B) Método de llenado a presión

El procedimiento se basa en inyectar el propulsor a presión elevada a través de la válvula, una vez fijada ésta, trabajando a temperatura ambiente. El propulsor se conduce desde los recipientes de alimentación, a través de un dispositivo de llenado que atraviesa la válvula, hasta el interior del envase. Las etapas que componen el proceso son las siguientes (figura 5.10):

- Limpieza de los envases, que se realiza del mismo modo que en el procedimiento anterior.
- Dosificación del concentrado por pesada.
- Eliminación del aire del interior del recipiente.
- Colocación y fijación de la válvula al envase.
- Dosificación del propulsor a presión por inyección a través de la válvula.
- Comprobación de la estanqueidad del cierre, colocación del pulsador y verificación del buen funcionamiento.

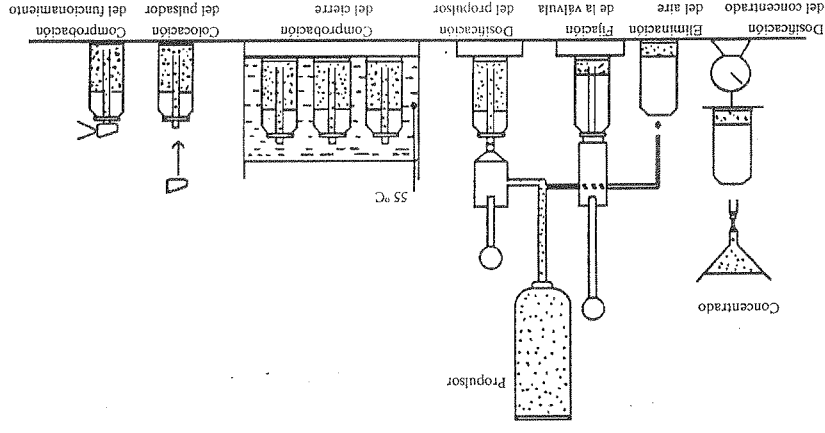


FIGURA 5.10. Etapas del procedimiento de llenado a presión.

Puesto que todo el proceso se desarrolla a temperatura ambiente, no se plantean problemas derivados de la congelación y cristalización de algún elemento de la formulación. Por ello es el método más utilizado con disoluciones acuosas o hidroalcohólicas, así como con suspensiones y emulsiones concentradas. Además, se trata de un método más económico, ya que no requiere instalaciones frigoríficas. La etapa más problemática es la de eliminación del aire residual del interior del envase, lo cual se puede conseguir por dos procedimientos:

- Añadiendo unas gotas del propulsor en forma líquida antes de la colocación de la válvula, ya que de esta manera los vapores que se generan en el envase se desplazan el aire que está en su interior.
- Por el método de la descarga gaseosa, que consiste en colocar la válvula, a continuación invertir el envase y, en esa posición, efectuar una descarga, con la consiguiente salida del aire que, en razón de su densidad, se encuentra en la parte superior del envase.

5.2.4. Control de aerosoles presurizados

Durante todo el proceso de fabricación, cada uno de los diferentes elementos que van a formar parte del sistema presurizado debe ser sometido a diferentes controles. Este es el caso del envase y la válvula, pero también de cada uno de los componentes de la formulación entre los que se incluye el propulsor, que será objeto de diferentes ensayos dependiendo de su naturaleza fisicoquímica (disoluciones, suspensiones, emulsiones). En lo que se refiere al control sobre el procedimiento de fabricación, ya se ha mencionado al comentar los procedimientos de llenado de aerosoles (controles de peso de propulsor y concentrado, ensayo de estanqueidad, comprobación del pulsador...).

En lo relativo al envase aerosol una vez terminado el proceso de fabricación, también han de ser objeto de ensayos de control, los más interesantes de los cuales son los siguientes:

A) Control de estanqueidad y presión interna

Puesto que el buen funcionamiento del sistema depende en gran medida de la sobrepresión interna, el control de estanqueidad resulta fundamental. De hecho, en las plantas de fabricación de aerosoles presurizados, se realiza un control de estanqueidad de cada uno de los envases que componen un lote.

En el caso de que el propulsor utilizado sea un hidrocarburo clorofluorado, para realizar este control se suele utilizar un detector de derivados halogenados. Además se pueden aplicar métodos gravimétricos (US, 23 ed.), y comprobar si se ajusta a la norma oficial.

Para determinar la presión interna, se puede utilizar un manómetro que se acopla a la válvula del aerosol, el cual ha sido introducido en un baño termostatzado. Este procedimiento permite detectar posibles fugas si el propulsor es un gas licuado.

B) Control de descarga

Cuando el sistema lleva una válvula de descarga continua, la determinación de la cantidad de producto que sale al exterior cuando se efectúa una pulsación, se puede hacer por pesada del envase antes y después de la operación de descarga durante un tiempo predeterminado (USP, 23 ed.). Además, se puede determinar la concentración de medicamento que sale al exterior realizando la descarga sobre un líquido adecuado en el que se valorará el medicamento por el procedimiento analítico más conveniente (espectrofotometría, fluorimetría, cromatografía, entre otros).

En el caso de sistemas que llevan válvulas dosificadoras, el procedimiento es similar, pero teniendo en cuenta la cantidad de producto que queda retenido en la boquilla cuando la descarga se efectúa en el aire.

C) Control del tamaño de partícula y del comportamiento aerodinámico

Ninguno de los procedimientos que se acaban de describir para controlar la descarga permite asegurar que el medicamento va a ser capaz de llegar al nivel del tracto respiratorio en el que se espera que actúe, lo cual depende fundamentalmente del tamaño de partícula o gotícula del aerosol que se genera tras la descarga.

En términos generales, está claro que la probabilidad de que una partícula quede retenida en las primeras porciones del árbol respiratorio es tanto mayor cuanto mayor su tamaño. Así, partículas de más de 30 μm no pasan de los orificios nasales, mientras que las mayores de 10 μm no superan la boca quedan retenidas sobre la superficie de la mucosa bucal. Sin embargo, tampoco es deseable un tamaño de partícula muy reducido, ya que aunque pueden alcanzar las vías aéreas inferiores, dicho tamaño no permite que las partículas sedimenten y, por lo tanto, éstas son expulsadas con el aire espirado. En este sentido, no son deseables tamaños de partícula inferiores a 0,5 μm .

El control del tamaño de partícula si se trata de un *aerosol humo*, puede hacerse por microscopía o por el método Coulter. Si se trata de un *aerosol niebla*, se puede recurrir a métodos de dispersión de luz láser (*light scattering*). La distribución de tamaños de partícula suele ajustarse, en la mayoría de los casos, a una distribución logarítmica normal.

Desde un punto de vista biofarmacéutico, son muy interesantes los métodos que permiten medir la distribución de tamaños de partícula por métodos aerodinámicos, es decir, con instrumentos que evalúan el tamaño de partícula en relación

con el comportamiento que presentan éstas en corrientes convectivas de aire. Estos procedimientos aportan datos de interés para poder predecir el comportamiento *in vivo* que va a desarrollar el sistema.

El instrumento quizá más interesante para hacer esta determinación es el *impactador de cascada*, que aparece esquematizado en la figura 5.11. Consta de varios pisos o niveles con orificios de salida de tamaño decreciente, en cada uno de los cuales de encuentra una placa colectora recubierta de un líquido viscoso, sobre el que quedan depositadas las partículas. El último nivel lleva un filtro que retiene aquellas partículas que todavía no han sido depositadas. El movimiento de las partículas se consigue aplicando vacío por la parte inferior del aparato, y el funcionamiento se basa en el depósito de las partículas en las diferentes placas, en función de su masa y velocidad. Así, las partículas más grandes quedan retenidas en el primer nivel, mientras que las más pequeñas siguen el flujo de aire, depositándose sucesivamente en las placas de los niveles inferiores.



FIGURA 5.11. Impactador de cascada: A) entrada del aerosol, B) conexión a vacío, C) placa colectora, D) orificio de salida de cada nivel, E) filtro, y F) salida del impactador.

5.3. Sistemas dosificadores no presurizados

Además de contribuir al deterioro de la capa de ozono, los hidrocarburos cloro-fluorados que se utilizan como propelentes en sistemas presurizados pueden provocar ocasionalmente efectos secundarios, pero la principal desventaja que presentan estos sistemas es el problema de coordinación que se plantea entre la liberación de la dosis (pulsación) y la inhalación del producto por parte del paciente. Aunque este problema ha sido corregido en parte con el empleo de los *espaciadores*, estos elementos también han contribuido a poner de manifiesto la conveniencia de desarrollar nuevos sistemas para inhalación que eviten la necesidad de coordinar pulsación e inhalación.

Siendo estas directrices se han desarrollado distintos dispositivos no presurizados entre los que se incluyen:

- Nebulizadores.
- Inhaladores de polvo seco.

5.3.1. Nebulizadores

Son sistemas adecuados para el tratamiento de crisis agudas que se producen en pacientes hospitalizados, particularmente si presentan dificultades de coordinación o falta de destreza. Generalmente se nebulizan soluciones, aunque a veces también pueden nebulizarse suspensiones muy finas.

En el mercado se encuentran dos tipos de dispositivos nebulizadores: uno que funciona por *ultrasonidos* y otro denominado *air jet* (figura 5.12). En el primero de ellos, las ondas de ultrasonidos se forman en la cámara o reactor del nebulizador por medio de un cristal piezoeléctrico que vibra a una frecuencia determinada cuando se excita eléctricamente; genera de esta manera un *aerosol niebla* en la superficie de la solución que se encuentra en el reactor del nebulizador. La producción de un aerosol niebla por medio del segundo dispositivo tiene lugar por un mecanismo completamente diferente, ya que en este caso se fuerza a pasar una corriente de aire comprimido a través de un orificio, generándose en esta zona un área de presión negativa. Como consecuencia, la solución medicamentosa situada en el fondo del reactor puede ascender por un tubo colocado perpendicularmente (*efecto Bernoulli*), hasta mezclarse con la corriente de aire para producir pequeñas gotas que formarán el aerosol niebla. Para facilitar este proceso, es habitual colocar en esta zona de mezclado una o varias placas deflectoras.

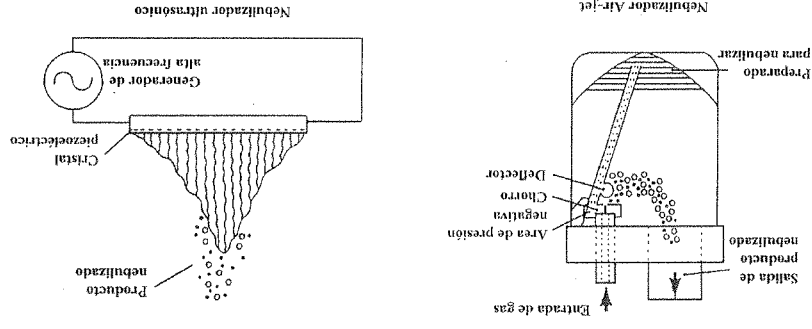


FIGURA 5.12. Nebulizadores: formas de generar un sistema aerosol.

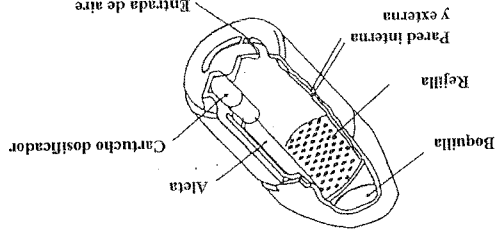


FIGURA 5.13. Esquema de un inhalador de polvo seco unidosos (Rotahaler®).

A) Sistemas monodosos

El primero de los dispositivos de este tipo, desarrollado para la administración de cromoglicato sódico, es el denominado Spinhaler®. Con un funcionamiento similar, posteriormente apareció el Rotahaler® para salbutamol y dipropionato de beclometasona. Los elementos más importantes del sistema son los siguientes (figura 5.13):

Son sistemas versátiles que requieren un cierto grado de destreza para su manipulación. El producto se dispersa en forma de polvo, por efecto de una corriente de aire que genera el propio paciente. Básicamente hay dos tipos de inhaladores de polvo: los sistemas unidosos, que utilizan cápsulas de gelatina en cuyo interior va la dosis de medicamento que se va a administrar, y los sistemas multidosos, que llevan un reservorio de medicamento o un sistema múltiple de dosificación almacenado en un contenedor de aluminio.

5.3.2. Inhaladores de polvo seco

La mayor parte de los nebulizadores comercializados tienen unas dimensiones que los hacen difícilmente transportables. En este momento existen algunos dispositivos de menor tamaño, pero incluso éstos no resultan fácilmente manejables. Como ya se ha indicado, habitualmente se nebulizan soluciones, en general acuosas, en las que puede haber también algún cosolvente (por ejemplo glicerina, propilenglicol o etanol).

- **Cartucho dosificador.** Se trata de una cápsula de gelatina rígida en la que va incorporado el principio activo, acompañado o no de excipientes (por ejemplo lactosa).
- **Ala.** Es la parte del dispositivo que sirve para romper la cápsula, dejando de esta manera la dosis de producto disponible para que pueda ser inhalada por el paciente.

- *Boquilla*. Es el elemento a través del cual se realiza la inhalación. Generalmente son de plástico; por un extremo se acoplan a los labios para efectuar la inspiración y por el otro llevan una abertura que permite la entrada de aire para lograr que el polvo pueda ser inhalado. Este elemento necesita una limpieza rigurosa después de cada utilización del dispositivo.

Entre las principales ventajas que ostentan estos sistemas destacan su tecnología y utilización relativamente sencillas, mientras que como inconvenientes cabe mencionar la necesidad de recargar el dispositivo antes de cada nueva aplicación, lo que, además de ser engorroso, requiere una cierta habilidad por parte del paciente, requisito que no siempre se cumple, puesto que dos de los grupos de población potencialmente usuarios de estos dispositivos son los constituidos por los ancianos y los niños.

B) Sistemas multidosis

Los pioneros en el diseño de este tipo de sistemas han sido la división Draco de ASTRA, con el *Turbuhaler*®, y GLAXO, con el *Diskhaler*®. Ambos han sido diseñados para la inhalación de pequeñas dosis de principio activo (< 1 mg) en forma de polvo seco, sin necesidad de un flujo inspiratorio elevado para que actúen con eficacia. En la actualidad son varios los dispositivos multidosis que existen en el mercado, si bien el que parece tener una mayor implantación, seguramente por su elevada eficacia, es el sistema desarrollado por los laboratorios ASTRA, que en la actualidad se encuentra disponible con terbutalina y budesonida para administración pulmonar, y con éste último principio activo en otros países europeos también para administración nasal.

1. Descripción del dispositivo

El *Turbuhaler*® se puede considerar como el verdadero sistema multidosis no presurizado para inhalación, sobre todo en razón de su diseño, como a continuación se comentará. Se trata de un dispositivo que se activa por la propia respiración, razón por la cual la falta de coordinación pulsación-inhalación no constituye un obstáculo para su uso eficaz, y además funciona adecuadamente incluso con flujos inspiratorios muy bajos. Contiene 200 dosis de principio activo, su uso es siempre inmediato y una vez vacío el envase es desechable.

El *Turbuhaler*® presenta un diseño de fácil manejo aunque, hablando en términos de ingeniería, es un instrumento muy sofisticado. Está formado por trece componentes plásticos, fabricados según precisas especificaciones y condiciones sometidas a riguroso control, y un resorte metálico (figura 5.14). Entre los elementos más importantes se pueden citar los siguientes:

- Unidad de almacenamiento, que actúa como depósito del principio activo.
- Unidad de dosificación, fundamental en el funcionamiento del sistema. Está formada por un disco colocado debajo del depósito del principio activo, en el que hay cinco grupos de seis orificios con forma de cono truncado, de tamaño perfectamente calibrado.
- Canal de inhalación.
- Boquilla.
- Orificio de entrada de aire.

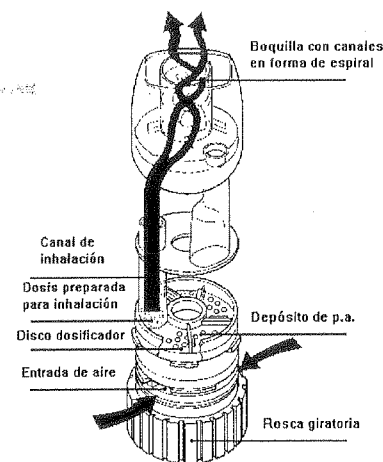


FIGURA 5.14. Esquema de un inhalador de polvo seco multidosis (*Turbuhaler*®).

Cuando se hace girar la rosca situada en la base del *Turbuhaler*®, gira también el disco dosificador localizado bajo el depósito de principio activo. De este modo se produce el llenado volumétrico de los orificios cónicos, al que contribuye también una especie de raspadores situados sobre el disco dosificador (figura 5.15). La rotación del disco dosificador da lugar a que los grupos de orificios se vayan desplazando, hasta situarse debajo de la abertura del canal de inhalación. A esta misma altura, pero en la parte inferior del sistema, hay un orificio que permite la entrada de aire que va a ser el que active el sistema, ya que cuando el paciente inhala a través de la boquilla, el aire entra por el orificio, atraviesa la unidad de dosificación y libera así la dosis de principio activo previamente cargada en los orificios del disco dosificador que, de esta forma, pasa al canal de inhalación. Los agregados de partículas que puedan haberse formado por la compactación se rompen con facilidad gracias a la turbulencias que se producen en primer lugar en el propio canal

de inhalación, pero sobre todo en la boquilla. Precisamente son estas turbulencias las responsables de la denominación elegida para este sistema, y garantizan que el polvo inhalado presente un tamaño de partícula adecuado para conseguir la máxima eficacia del preparado.

Por último, el *Turbuhaler*® dispone de una especie de ventana provista de un sistema indicador, que alerta al paciente cuando sólo quedan 20 dosis y cuando el inhalador está totalmente vacío.

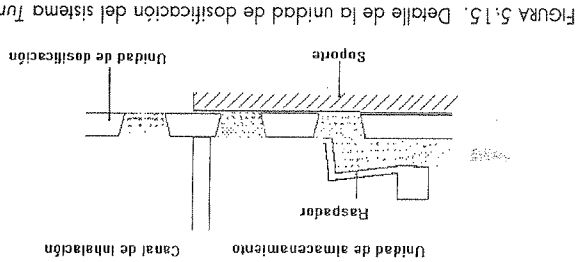


FIGURA 5.15. Detalle de la unidad de dosificación del sistema *Turbuhaler*®.

En la formulación de este tipo de sistemas un aspecto que resulta crítico es la evaluación, optimización y control de las características de flujo y dispersión del polvo medicamentoso contenido en el dispositivo. Estas características dependen fundamentalmente de las fuerzas de adhesión entre partículas, entre las que se incluyen fuerzas de Van der Waals, fuerzas electrostáticas y la tensión superficial de las películas de líquido adsorbido sobre las partículas. Todas estas fuerzas pueden ser modificadas por diversas propiedades físicoquímicas de carácter fundamental, entre las que se incluyen la densidad, el tamaño y la distribución de tamaños de partícula, la morfología (forma, textura superficial...) y la composición superficial (incluyendo la humedad adsorbida). Además, el material plástico del que están hechos la mayor parte de los elementos del sistema plantea problemas adicionales por las cargas electrostáticas superficiales que, con tanta facilidad, se presentan en este tipo de material, las cuales interactúan con las partículas de medicamento e impiden el correcto funcionamiento del sistema.

La posibilidad de captación de humedad ambiental por las partículas de polvo, debe ser tenida en cuenta, para lo cual el sistema está provisto de un agente desecante, almacenado en la base del dispositivo, con una capacidad de secado suficiente como para permitir su almacenamiento durante dos años, con una frecuencia de abertura y cierre de al menos 200 veces, es decir, equivalente a la capacidad total del dispositivo. Por último, el sistema lleva una tapa protectora que se entrosca también en la base y que permite que *Turbuhaler*® quede herméticamente cerrado.

2. Formulación del contenido

5.4. Eficacia terapéutica de los diferentes sistemas para inhalación

El efecto terapéutico que normalmente se persigue con una pauta inhalatoria es una broncodilatación, bien por una reducción del broncoespasmo (β_2 *adrenergicos*), bien por un efecto antiinflamatorio sobre la mucosa y el tejido conectivo bronquial (*corticoides*).

La liberación del principio activo directamente en la vía aérea supone ventajas evidentes frente a la administración del mismo medicamento por vía oral, algunas de las cuales quedan reflejadas en el cuadro 5.5.

CUADRO 5.5
Comparación entre broncodilatadores orales e inhalados

INHALADOS	ORALES		
	Dosis Alta	Rapidez de inicio del efecto Lenta	Efectos colaterales Muchos
	Baja	Rápida	Pocos
	Con instrucciones	5-6 horas	Fácil
	5-6 horas	Indirecto	Duración del efecto
	Directo	Lugar de acción	

En lo que se refiere a los inconvenientes, es necesario mencionar dos problemas fundamentales en este tipo de administración:

- La dosis inhalada no siempre es evidente para el paciente.
- La inhalación puede plantear problemas de coordinación entre la dispensación de la dosis y la aspiración del producto por parte del paciente, situación especialmente frecuente en niños y ancianos que, como ya se ha comentado, son dos de los grupos de población a los que precisamente más afectan los procesos patológicos con mejor respuesta a este tipo de terapia.

Para llevar a cabo una administración de medicamentos por inhalación, los sistemas que más se han utilizado son los aerosoles dosificadores de tipo presurizado. Sin embargo, la deposición de producto inhalado en el pulmón resulta sorprendente (figura 5.16), y la mayor parte es deglutida tras su impacto en las vías aéreas superiores (figura 5.16).

Por otro lado, diversas investigaciones han demostrado que sólo un 50% de los pacientes son capaces de utilizar un sistema presurizado sin recibir instrucciones adicionales; y más aún, que únicamente el 80% alcanza un grado satisfactorio de coordinación tras un intenso entrenamiento.

Como ya se ha indicado, el uso de los espaciadores desarrollados para acoplar a la boquilla de un aerosol presurizado ha conseguido no sólo aumentar el depósito de medicamento en el pulmón, sino también reducir el impacto en la cavidad oral y, por consiguiente, la fracción de la dosis que va a ser deglutida.

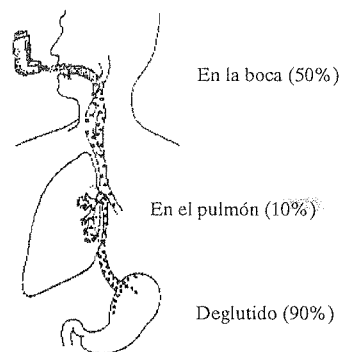


FIGURA 5.16. Distribución del producto tras la administración de un aerosol presurizado a través de la boca.

A pesar de todo, los pacientes con obstrucción grave del flujo aéreo manifiestan un escaso alivio sintomático tras el empleo de sistemas presurizados, siendo mucho mejor la respuesta que se obtiene tras la utilización de un nebulizador. Estos sistemas generan un aerosol tipo niebla a partir de una disolución concentrada del medicamento, por lo que resultan muy eficaces, sobre todo en pacientes con un grado de obstrucción severo, como es el caso de niños muy pequeños con crisis graves de asma.

En lo que se refiere a los inhaladores de polvo, los dispositivos monodosis producen una respuesta adecuada siempre que se utilicen de forma correcta. Los dispositivos multidosis son fáciles de usar, lo que explica el alto grado de preferencia hacia los mismos que se ha observado en los pacientes, en relación a los sistemas presurizados o los inhaladores de polvo monodosis. Estos sistemas necesitan un aprendizaje mucho menor, y hasta un 85% de los pacientes logra una técnica inhalatoria correcta únicamente leyendo las instrucciones. Su principal inconveniente en lo que se refiere al paciente es la falta de evidencia de que la dosis ha sido administrada correctamente.

Bibliografía

- Atkins, P. J.: "Metered-Dose Inhalers: Nonpressurized Systems". En Swarbrick J. y Boylan J. C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc. New York, 1994.
- Hallworth, G. W.: "Metered-Dose Inhalers: Pressurized Systems". En Swarbrick, J. y Boylan, J.C.: *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Marcel Dekker Inc. New York, 1994.
- Sciarra, J. J. y Cutle, A. J.: "Aerosols". En Gennaro, A. R.: *Remington's Pharmaceutical Science*. 19th ed. Mack Publishing Co. Pennsylvania, 1995.
- Hickey, A. J.: *Inhalation Aerosols. Physical and Biological Basis for Therapy*. Marcel Dekker Inc. New York, 1996.

Formas de administración sobre la piel y las mucosas

Sobre la piel se aplican, ya sea con fines terapéuticos o cosméticos, numerosas formulaciones de diversa naturaleza fisicoquímica.

- Las *formas líquidas* son bastante frecuentes. Pueden prepararse como soluciones, suspensiones o emulsiones.
- También se utilizan *formas sólidas*, entre las que se encuentran los polvos suavizantes y lubricantes y las barras o lapiceros que contienen sustancias medicamentosas.
- Las *formas de consistencia semisólida* constituyen, sin embargo, el grupo más amplio dentro de las formulaciones de aplicación sobre la piel y diversas mucosas.

Las características fisicoquímicas fundamentales de las soluciones, suspensiones y emulsiones líquidas, así como de los polvos, son independientes de la vía de administración a la que se destinan y han sido tratadas ampliamente en diferentes capítulos de este texto. No ocurre lo mismo con los sistemas semisólidos, cuyas características y propiedades se pueden considerar específicas de las preparaciones de aplicación tópica y son objeto de estudio en este capítulo.

Los sistemas semisólidos satisfacen una exigencia de las preparaciones de aplicación tópica, ya que, en general, poseen buena adherencia, lo que hace que permanezcan sobre la superficie de aplicación por un tiempo razonable hasta que se eliminan por lavado. Sus propiedades se deben a su comportamiento reológico de tipo plástico, según el cual los semisólidos mantienen su forma y se adhieren como una película, pero cuando se aplica una fuerza externa sobre ellos se deforman con facilidad y fluyen (capacidad de extensión).

6.1. Pomadas: definición y características generales

Las pomadas constituyen un grupo de preparados farmacéuticos muy heterogéneo, caracterizado por su consistencia semisólida. Están destinadas a ser aplicadas sobre la piel o sobre ciertas mucosas con el fin de ejercer una acción local o de dar lugar a la penetración cutánea de los medicamentos que contienen.

Constan de un *excipiente*, sencillo o complejo, en cuyo seno se disuelven o se dispersan los *principios activos*.

Todos los preparados de consistencia semisólida están, de hecho, englobados en la definición genérica de “pomadas”, pero a menudo se utilizan otras denominaciones más específicas, relacionadas con sus características fisicoquímicas y su consistencia más o menos blanda. Así, en la Farmacopea Europea se distinguen varias categorías de pomadas:

— *Pomadas* propiamente dichas. Constan de un excipiente de una sola fase en el que se pueden dispersar sólidos o líquidos.

- *Hidrófobas (lipófilas)*. No pueden absorber más que pequeñas cantidades de agua. Las sustancias que se emplean con más frecuencia en su formulación son la vaselina, la parafina, la parafina líquida, los aceites vegetales, las grasas animales, los glicéridos sintéticos, las ceras y los polialquilsiloxanos líquidos.
- *Absorbentes de agua*. Pueden absorber grandes cantidades de este líquido. Sus excipientes son los de las pomadas hidrófobas a los cuales se incorporan emulgentes de tipo W/O, como la lanolina, los alcoholes de grasa de lana, los ésteres del sorbitano, los monoglicéridos y los alcoholes grasos.
- *Hidrófilas*. Se elaboran con excipientes miscibles en agua, tales como los polietilenglicoles líquidos y sólidos (macrogoles). Pueden contener cantidades adecuadas de agua.

— *Cremas*. Son pomadas multifásicas constituidas por dos fases, una lipófila y otra acuosa.

- *Hidrófobas*. La fase continua o externa es la fase lipófila debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo W/O.
- *Hidrófilas*. La fase externa es de naturaleza acuosa debido a la presencia en su composición de emulgentes tipo O/W, tales como jabones sódicos o de trietanolamina, alcoholes grasos sulfatados y polisorbato, a veces combinados en proporciones convenientes con emulgentes tipo W/O.

— *Geles*. Estas preparaciones están formadas por líquidos gelificados con ayuda de agentes apropiados.

- *Hidrófobos (oleogeles)*. Están constituidos por excipientes como la parafina líquida adicionada de polietileno, aceites grasos gelificados con sílice coloidal o por jabones de aluminio o zinc.
- *Hidrófilos (hidrogeles)*. Se elaboran con excipientes hidrófilos como el agua, el glicerol y los propilenglicoles, gelificados con sustancias como goma de tragacanto, almidón, derivados de la celulosa, polímeros carboxivinílicos, silicatos de magnesio y aluminio.

— *Pastas*. Contienen elevadas proporciones de sólidos finamente dispersos en el excipiente por lo que, generalmente, su consistencia es bastante elevada.

6.1.1. Excipientes y bases para pomadas

El principal papel del excipiente es servir de soporte al principio activo que se desea aplicar sobre la piel, aunque el excipiente podrá influir en la penetración del principio activo hacia lugares más o menos profundos situados por debajo de la zona de aplicación y contribuir de este modo en la eficacia del preparado.

En algunos casos (pomadas protectoras) el excipiente puede influir en la capacidad de protección final de la pomada frente a diversos agentes externos o incluso desprovisto de medicamentos propiamente dichos, puede utilizarse como protector. En otros casos, el excipiente contribuye a mantener las características físicas y químicas de la piel normal (grado de humedad, pH), mejorando así sus mecanismos de defensa.

Las *características* que de modo general deben reunir los excipientes de pomadas pueden resumirse en las siguientes:

- Deben ser *bien tolerados* y no manifestar acciones que los inhabiliten (irritantes, sensibilizantes).
- Tienen que ser *inertes* frente al principio activo que incorporan (compatibilidad física y química), así como frente al material de acondicionamiento.
- Han de ser lo suficientemente *estables* frente a los factores ambientales como para garantizar su conservación.
- Deben presentar una *consistencia* conveniente para que su extensión sobre la piel o las cavidades mucosas se realice con facilidad y, además, puedan dispensarse en tubos.
- En determinados casos (pomadas oftálmicas) se requiere que sean *esterilizables*.
- Deben *ceder* adecuadamente el principio activo que incorporan.
- En la medida de lo posible, tienen que presentar caracteres organolépticos no desagradables.

A) Clasificación de los excipientes

Los excipientes de pomadas pueden dividirse, de acuerdo con los diferentes tipos de pomadas que se han identificado al inicio de este capítulo, en los grupos que se indican en el cuadro 6.1. Dos de estos grupos pueden utilizarse directamente como excipientes (2 y 4) al tiempo que constituyen la base para la preparación de los *excipientes emulsión* correspondientes (3 y 5, respectivamente), que son de uso más extendido.

CUADRO 6.1
Clasificación de los excipientes de pomadas

SISTEMAS W/O	1. Excipientes hidrófobos 2. Bases de absorción (anhídros) 3. Emulsiones W/O
SISTEMAS O/W	4. Bases emulsionantes O/W (anhídros) 5. Emulsiones O/W 6. Excipientes hidrófilos

1. Excipientes hidrófobos

Son vehículos de carácter graso o lipófilo, que pueden utilizarse aislados o en mezclas. Tienen en común su carácter oclusivo (denominado “emoliente” en términos dermatológicos); inducen la hidratación en la zona de aplicación y mantienen una capa acuosa de cierto espesor en la interfase vehículo/piel, debido a la acumulación del agua interna y el sudor.
En el grupo se incluyen hidrocarburos (vaselinas y parafinas), aceites vegetales, grasas semisintéticas, diversas ceras y siliconas.

Vaselina y parafinas

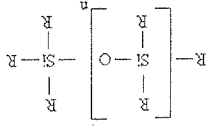
La vaselina y las parafinas líquida y sólida se obtienen mediante tratamiento adecuado de determinadas fracciones del petróleo bruto.
La vaselina constituye un sistema de dos fases con estructura de gel. La fase líquida, que representa el 50-80% del total, está formada por parafinas e isoparafinas líquidas y por hidrocarburos olefinicos. La fase sólida está constituida por un componente *crystalino* (n-parafinas) y un componente *microcristalino* (isoparafinas). Los hidrocarburos sólidos forman un esqueleto reticular, coherente, tridimensional en el que se alojan los hidrocarburos líquidos. Las buenas propiedades (plas-

ticidad, tixotropía) que caracterizan a una vaselina de alto valor farmacéutico sólo se presentan si existe una relación bien equilibrada entre parafinas cristalinas y microcristalinas por una parte, y parafinas líquidas por otra. La *dureabilidad*, propiedad a la que debe la vaselina su *carácter filante*, es atribuible a la porción microcristalina de isoparafinas y parafinas cíclicas. Por el contrario, las vaselinas con un contenido relativamente alto en n-parafina poseen una textura más rígida. Se suelen diferenciar, en relación con el procedimiento usado para su obtención, tres variedades: vaselina natural, de nafta y artificial. Esta última se fabrica fundiendo conjuntamente parafinas sólidas y líquidas.

El punto de fusión de las vaselinas oscila entre 38 y 60 grados, lo que garantiza una óptima extensibilidad sobre la piel. Debido a su gran inercia química, es compatible con la mayoría de los medicamentos y francamente estable. En cambio, posee ciertos inconvenientes, ya que es difícil de eliminar de la piel y mancha la ropa.
Todas las vaselinas son altamente oclusivas y a menudo se emplean como emolientes, sólo para mantener una textura suave de la piel y favorecer el correcto desatrollo y formación del estrato córneo.
Las parafinas de consistencia líquida, así como las de consistencia sólida, se utilizan para rebajar o aumentar la consistencia de los vehículos, adicionadas a otros excipientes grasos.
Modernamente se emplean bases grasas formadas por mezclas seleccionadas y altamente purificadas de hidrocarburos, cuyo peso molecular medio es del orden de 1.300. Una de ellas está registrada con el nombre de PLASTIBASE®. Esta constituida por cinco partes de polietileno (P. M. ~21.000) y 95 partes de parafina líquida y es de gran consumo. Por sus propiedades es sensiblemente igual a la vaselina, pero a diferencia de esta última su consistencia permanece prácticamente invariable en el ámbito de temperaturas que va desde -15°C hasta +60°C, y no se modifica apreciablemente cuando se le adiciona una proporción elevada de sólidos. Su manipulación es, en consecuencia, más cómoda, particularmente en la producción a gran escala. En lo que se refiere a la liberación de medicamentos, parece que se comporta de modo más favorable que la vaselina.

Siliconas

Son polímeros sintéticos cuya estructura básica está formada por cadenas que contienen, alternativamente, átomos de oxígeno y de silicio, con sustituyentes orgánicos variables (metilos o fenilos casi siempre) en los átomos de este último. Presentan la siguiente fórmula general:



Las más utilizadas son las *dimeticonas*, pertenecientes al grupo de los dimetil-siloxanos.

Según el grado de polimerización, se obtienen desde líquidos fluidos hasta sólidos consistentes.

Las siliconas tienen cuatro propiedades básicas que las hacen extraordinariamente útiles desde el punto de vista farmacéutico y dermatológico:

- Hidrofobia acusada, lo que les confiere propiedades en extremo hidrorrepelentes.
- Gran inercia química y, en consecuencia, extraordinaria estabilidad.
- Inocuidad y ausencia de irritabilidad para la piel.
- Especial afinidad hacia la piel, sobre la que tienden a formar películas muy adherentes y finas.

En Farmacia se utilizan las de consistencia fluida y no se emplean aisladas sino adicionadas a otros excipientes, a los que proporcionan adherencia y capacidad oclusiva. Forman parte de la fase grasa de muchas cremas de tipo emulsión que se aplican sobre la piel en capa fina; cuando se evapora el agua, quedan recubriendo la piel en forma de película finísima, casi invisible, emoliente y protectora y, al mismo tiempo, de oclusividad moderada debido al ínfimo espesor de la capa.

Aparte de ello, se emplean para la preparación de cremas hidrorrepelentes y protectoras frente a los agentes químicos (jabón, sustancias agresivas), mezclada con vaselina (30:70).

Ceras

Son excipientes no del todo hidrófobos y, por supuesto, más polares que cualquiera de los anteriores. La más empleada es la de abejas, lavada y purificada, denominada en Farmacia *cera blanca*, y que se presenta en forma de laminillas o grumos sensiblemente esféricos de fácil manipulación. Químicamente, es una mezcla de tres tipos de componentes principales:

- Ésteres de ácidos y alcoholes de elevado peso molecular (en torno al 70%). Fundamentalmente son ésteres de ácidos lineales saturados de número par de átomos de carbono, entre C_{14} y C_{20} , esterificados con alcoholes lineales, también saturados y de número par de átomos de carbono, entre C_{14} y C_{32} .
- Ácidos libres (10-20%) fundamentalmente de cadenas saturadas (entre C_{14} y C_{30}).
- Hidrocarburos (10-20%), sobre todo de cadenas lineales de C_{27} , C_{29} , C_{31} y saturados.

Una característica de las ceras es la de incorporar cierta proporción de agua cuando están fundidas, aunque la mayor parte del agua se pierde al solidificar y el resto queda incorporada en forma de cuasiemulsión, muy lábil, que se cede fácilmente a la piel y actúa como refrescante.

Normalmente no se emplea aislada, sino en mezcla con parafinas líquidas o semisólidas, más frecuentemente con aceites vegetales, que rebajan su consistencia. Las pomadas que contienen una proporción importante de ceras se suelen denominar "ceratos".

Glicéridos naturales y semisintéticos

Algunas sustancias grasas utilizadas como excipientes se obtienen a partir de diferentes semillas o frutos de distintas especies vegetales, pero los más empleados en pomadas son el aceite de oliva, el de almendra y el de cacahuete.

Se obtienen por expresión en frío o en caliente. El primer procedimiento es el de elección para algunos aceites oficiales, ya que permite obtener aceites de excelente calidad que presentan el interés particular de conservar los antioxidantes naturales (aceites vírgenes).

Los aceites vegetales están constituidos esencialmente por *triglicéridos*, es decir, triésteres de glicerol y ácidos grasos. Los ácidos más abundantes en los aceites son los de número par de átomos de carbono de cadena saturada o insaturada. Los ácidos grasos saturados más importantes son el ácido láurico (C_{12}), el mirístico (C_{14}), el palmítico (C_{16}), el esteárico (C_{18}) y el araquidónico (C_{20}).

Los ácidos grasos insaturados son, fundamentalmente, el ácido oleico (C_{18} , un doble enlace), el linoleico (C_{18} , dos dobles enlaces) y el linoléico (C_{18} , tres dobles enlaces).

Los aceites vegetales contienen también una pequeña cantidad de ácidos grasos libres y una fracción insaponificable en la que se encuentran los pigmentos, los esteroides y las vitaminas liposolubles. Algunas de estas sustancias (tocoferoles) desempeñan el papel de antioxidantes naturales y evitan, en parte, el enranciamiento de los aceites. Se utilizan, básicamente, para reducir la consistencia de las pomadas añadidas a otros excipientes, como las ceras o las bases de absorción. Los aceites vegetales son sustancias afines con la piel y bien toleradas. Por esta razón se emplean en pomadas que deben absorberse. La película aplicada sobre la piel no impide los procesos fisiológicos de la misma.

También se utilizan *glicéridos semisintéticos* preparados por esterificación de la glicerina, con ácidos grasos saturados de longitud de cadena C_{12} - C_{18} , especialmente ácidos láurico y esteárico.

Otros ésteres de ácidos grasos con alcoholes diversos son también muy utilizados, como el *miristato de isopropilo* líquido, de baja viscosidad, que solidifica a cinco grados y resiste bien la oxidación, de modo que apenas se enrancia. Por lo demás, se parece bastante a los aceites, aunque es menos polar; sus propiedades

podrían considerarse intermedias entre las de éstos y las de los excipientes grasos propiamente dichos. El *oleato de oleilo* (Cetiol®), por su parte, posee propiedades parecidas al anterior.

2. Bases de absorción anhidras

Son excipientes sin agua, constituidos por *vehículos hidrófobos adicionados de emulgentes* W/O. Se usan, por sí mismas, como preparados emolientes que carecen de la marcada capacidad oclusiva que poseen los excipientes grasos, pero aun así, permiten mantener un grado de hidratación muy conveniente en la piel. Sin embargo, tienen tal vez mayor interés como bases para la preparación de los excipientes tipo emulsión W/O por simple incorporación de agua y sin perder apenas su consistencia primitiva.

La denominación de bases de absorción se debe, precisamente, a su capacidad para absorber agua en forma de emulsión W/O, capacidad que les confiere la presencia de un emulgente de bajo HLB en su composición. La capacidad de incorporación de agua que poseen las bases de absorción se establece, por regla general, mediante el llamado "índice de agua", que equivale a la cantidad de este líquido que puede ser retenida de manera estable por 100 gramos de base a la temperatura ambiente.

Para su elaboración se emplean sustancias hidrófobas como las vaselinas, las parafinas y otras a las que se adicionan, como emulgentes, lanolina o sus derivados; también se utilizan, con frecuencia, emulgentes sintéticos.

Lanolina y derivados

La lanolina constituye, por sí misma, una base de absorción. Es un producto parecido, por su constitución, a las ceras, aunque más hidrófilo y se obtiene por purificación de la secreción que impregna la lana de oveja, en la cual, además de los triglicéridos del sebo, se encuentra la cera procedente de las células epidérmicas queratinizadas.

En la lanolina se pueden encontrar los siguientes componentes:

- *Ésteres de ácidos y alcoholes* de elevado peso molecular (90-95%). Los ácidos grasos que con mayor frecuencia forman parte de estos ésteres son los de cadena lineal de número de átomos de carbono entre C₁₀ y C₂₆ y también los hidroxiacidos entre C₁₂ y C₂₀.
- Por su parte, los alcoholes que principalmente forman los ésteres presentes en la lanolina son alcoholes alifáticos, esteroides y alcoholes triterpénicos.
- *Ácidos y alcoholes libres* (~4%).
- *Hidrocarburos* (~4%).

Contiene, normalmente, un 25-35% de agua, que puede separarse por fusión originando la *lanolina anhidra*. Sin embargo, puede incorporar mayores cantidades de agua debido a la presencia de alcoholes grasos, que actúan como emulgentes W/O, entre ellos el colesterol libre, cuya capacidad de incorporación de agua es muy elevada.

Es altamente compatible con la piel por la similitud de su composición con la de los lípidos cutáneos, pero posee inconvenientes: su inestabilidad, su tacto desagradable y su elevado punto de fusión. Por ello, raramente se usa aislada, sino en combinación con otras sustancias o en forma de sus derivados. De estos últimos, merecen citarse los que proceden del aislamiento de sus materiales y la purificación de los mismos; estos productos son más versátiles que la lanolina y el más importante es el que se conoce con la denominación de "alcoholes de lanolina" o "alcoholes de lana", constituido por una mezcla cruda de esteroides y alcoholes triterpénicos con gran proporción de colesterol. Se prefieren actualmente a la lanolina por su pureza, su mayor capacidad de incorporación de agua y de medicamentos y su mejor textura y finura para la piel. A continuación se citan algunos ejemplos de bases de absorción que se encuentran incluidos en farmacopeas y formularios. Una fórmula muy acreditada es el *Unguentum alcoholicum lanae*, oficial en la Farmacopea Británica, que se prepara por mezcla y fusión de sus componentes, agitando hasta el enfriamiento, y cuya composición es la siguiente:

Alcoholes de lana	6%
Vaselina blanca	10%
Parafina sólida	24%
Parafina líquida	60%

Con frecuencia se acude a la utilización de *mezclas vaselina-lanolina* con el fin de combinar la capacidad absorbente de la lanolina con la oclusividad de la vaselina. Estas bases de absorción, por sí mismas, previenen la evaporación y mantienen la hidratación del estrato córneo, favoreciendo, en general, la penetración de los fármacos. A continuación se cita un ejemplo incluido como *Unguentum simplex* en la BP:

Alcohol cetostearyllico	5%
Lanolina	5%
Parafina sólida	5%
Vaselina filante	85%

También son muy frecuentes otras mezclas en las que a la vaselina se le adicionan alcoholes alifáticos (cetílico, estearílico) o triterpénicos (colesterol

fundamentalmente) con pequeñas proporciones de ceras. Estas bases de absorción tienen composición más fija y son más manejables y con mejores caracteres organolépticos. Estas mezclas poseen una notable capacidad de incorporación de agua, debido al carácter emulgente W/O de los alcoholes. Como ejemplo de base de absorción perteneciente a este grupo se incluye el llamado *Petrolatum hidrofillicum* de la USP, cuya composición es la siguiente:

Colesterol	3%
Alcohol estearílico	3%
Cera blanca	8%
Vaselina blanca	86%

Todas ellas se preparan por fusión de la mezcla, agitando hasta enfriamiento.

Existen también muchas bases de absorción elaboradas con excipientes grasos (vaselina o aceites vegetales principalmente) adicionados de un emulgente W/O sintético, por ejemplo de la serie *Span* (ésteres grasos de sorbitán) o monoésteres de glicerina (monoestearato de glicerilo).

Están muy difundidas en Cosmética y, generalmente, no se usan como tales, sino para la ulterior preparación de las emulsiones W/O.

3. Emulsiones W/O

Todas las bases de absorción citadas, por incorporación de agua, producen excipientes emulsión W/O aptos para la administración de fármacos y también para otros usos. La adición de agua puede hacerse en frío en algunos casos, pero, en general, se realiza calentando a temperatura relativamente baja (60-70 grados) la base y el agua (provista o no del medicamento) por separado; el agua se añade a la base fundida y se agita continuamente hasta el enfriamiento.

La utilización de las emulsiones W/O tiene dos vertientes:

- La preparación de cremas refrescantes, o *cold-creams*.
- Como vehículos de medicamentos tópicos o penetrantes.

Las *cremas refrescantes* son emulsiones lábiles, que ceden el agua con facilidad cuando se aplican sobre a la superficie de la piel; al elevarse la temperatura, la emulsión se rompe. La evaporación del agua produce una sensación refrescante. Las *cold-creams* más clásicas no son otra cosa que *ceratos con agua*, que están incluidos en muchas farmacopeas; en casi todas ellas, la consistencia se rebaja por adición de aceites vegetales o parafinas líquidas y al agua se le añaden esencias para mejorar los caracteres organolépticos. Una fórmula representativa del grupo es el

cerato de galeno, incluido en el Formulario Nacional francés con la siguiente composición:

Cera blanca	13,0 g
Aceite de almendras	53,5 g
Agua destilada de rosas	33,0 g
Borax	0,5 g

Otras *cold-creams* se preparan por adición de agua a vehículos ya citados, es decir, bases de absorción, oficiales o no. De éstas, tal vez la más clásica sea el *Unguentum alcoholicum lanæ cum aqua* (50:50), de la BP.

Alcoholes de lana	3 g
Vaselina blanca	5 g
Parafina sólida	12 g
Parafina líquida	30 g
Agua destilada	50 g

Sin embargo, estas emulsiones no son tan refrescantes como los ceratos con agua, debido a que son más estables y ceden su agua con mayor dificultad.

Por otra parte, las *cold-creams*, especialmente los sistemas vaselina/alcoholes grasos, pueden emplearse como *vehículos de medicamentos* tópicos y penetrantes, pero, en general, son más usados los sistemas vaselina/lanolina y, sobre todo, las mezclas de vaselina o aceites con emulgentes sintéticos W/O. Muchas pomadas medicamentosas comerciales están elaboradas con estos tipos de excipientes, ya que pueden favorecer la penetración debido a su carácter moderadamente oclusivo y a su buena miscibilidad con el sebo.

4. Bases de emulsión O/W anhidras

Los excipientes pertenecientes a este grupo se conocen también con el nombre de "excipientes lavables" porque su carácter organoléptico más relevante es el ser fácilmente eliminables por lavado o aclarado con agua corriente. Estos vehículos generan con facilidad, por adición de agua, emulsiones O/W generalmente muy estables.

Están constituidos por mezclas de vehículos grasos o lipófilos y emulgentes O/W, con o sin componentes hidrófilos. El emulgente que contienen puede ser aniónico, canónico, anfotérico o no iónico; por razones de inocuidad se prefieren los últimos, siempre que sea posible. Además de estos emulgentes, se adicionan, muy

Estos vehículos son lavables, como las bases de las que derivan, con todas las ventajas que ello comporta. No son tan oclusivas como las bases de absorción y mucho menos que los excipientes grasos, pero resultan mucho más agradables en todos los aspectos y gozan de mayor aceptación por parte de los consumidores, especialmente en el campo cosmético.

Cuando se aplican sobre la piel, pierden agua por evaporación con relativa rapidez, lo que desvirtúa en parte sus propiedades como vehículos. Por esta razón, se suelen añadir a las fases acuosas compuestos hidrotrópicos de punto de fusión más alto que el agua, que retardan la evaporación; el más utilizado es la glicerina, pero también lo son el propilenglicol, el sorbitol y varios polioles.

Si la proporción de fase acuosas es elevada (>80%) su evaporación, una vez aplicada sobre la piel, hace que no dejen residuo apreciable y la piel queda con su aspecto normal (cremas evanescentes).

Conviene indicar, además, que las emulsiones O/W son sensibles a la contaminación microbiana por lo que casi todas contienen conservantes autorizados que se incorporan en la fase acuesa.

Asimismo pueden contener antioxidantes, ya que algunos componentes de la fase oleosa pueden enranciarse con facilidad.

Constituyen buenos vehículos para la aplicación de medicamentos, son muy utilizados y existe una gran variedad de formulaciones dentro del grupo.

En el cuadro 6.3 se esquematiza la composición de fórmulas representativas de emulsiones O/W que se encuentran incluidas en farmacopeas. Estas fórmulas deben tomarse como referencia y pueden modificarse por sustitución de parte de los componentes de la fase oleosa para adecuar sus propiedades reológicas o sus caracteres organolépticos a un planteamiento específico.

CUADRO 6.3
Composición de fórmulas tipo emulsión O/W

COMPONENTES	ANIÓNICAS		NO IÓNICA
	Unguento hidrófilo (USP)	Base de Beeler (Helm.)	Unguento hidrófilo
Fase grasa	Alcohol estearílico	25	10
	Alcohol cetílico	15	20
Emulgente	Cera blanca	1	
	Acetato de cacaohete hidrogenado	25	
Fase acuesa	Vaselina blanca		
	Lauril sulfato sódico	1	5
Polisorbato 60 (Tween 60®)			
	Propilenglicol	12	10
Agua purificada		37	55

Se incluyen los conservantes (antimicrobianos, antioxidantes) que es recomendable adicionar para garantizar su estabilidad.

frecuentemente, alcoholes grasos (cetílico, estearílico) que, aunque son emulgentes de signo contrario, tienen la propiedad de reforzar considerablemente la capacidad emulgente de los anteriores y, además, poseen otras ventajas, como la de mejorar la consistencia y estabilidad de las emulsiones resultantes de la adición de agua y la propia capacidad de incorporación de esta última. Sin embargo, aunque estos excipientes pueden incluir cantidades elevadas de agua, en general no debe adicionarse agua a una base de este tipo en proporción superior al 50% de su peso, ya que la superación de este límite produce una disminución de su consistencia que les hace perder su condición de pomadas.

Contrariamente a lo que ocurría con las bases de absorción, no se emplean aisladamente casi nunca y se utilizan tan sólo para preparar los excipientes tipo emulsión. En el cuadro 6.2 se reúnen diversas fórmulas de bases de emulsión O/W, algunas de las cuales se incluyen en la B.P.

CUADRO 6.2
Composición de algunas bases de emulsión de uso muy extendido en la preparación de medicamentos de aplicación sobre la piel

COMPONENTES	ANIÓNICAS		CATIONICA
	Cera emulsiva (BP)	Pomada emulsiva (BP)	Pomada de Cetrinida (BP)
Alcohol cetosteárilico (lanette O®)	90	27	27
Cetrimida			3
Lauril sulfato sódico (Texapon Z®)	10	3	20
Parafina líquida		20	10
Polisorbato 80 (Tween 80®)			10
Vaselina blanca			50

Las bases de emulsión se han clasificado, de acuerdo con el tipo de emulgente que contienen, en aniónicas, catiónicas y no iónicas, con el fin de facilitar su elección a la hora de preparar medicamentos que puedan presentar incompatibilidad anión-cación.

5. Emulsiones O/W

Pueden obtenerse por adición de agua a cualquiera de las bases de emulsión que acabamos de citar, aunque la mayoría de estos excipientes se preparan directamente del siguiente modo:

- Fusión de los componentes grasos a temperatura moderada (60-70 grados).
- Calentación, a esta misma temperatura, de los componentes de la fase acuesa.
- Adición de esta última, a porciones, a la fase grasa fundida, y con agitación suave, hasta el enfriamiento.

6. Excipientes hidrófilos

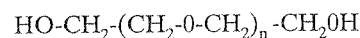
Son vehículos sin grasas, constituidos por materiales que, por sí mismos o en presencia de agua, adquieren consistencia semisólida y son útiles como excipientes para la aplicación de fármacos sobre la piel.

No poseen capacidad oclusiva y no favorecen, por sí mismos, la penetración de los fármacos. A pesar de ello, se consideran muy adecuados como vehículos de diversos fármacos. Las ventajas de estas bases residen en su acción favorable sobre los tejidos y su fácil eliminación por lavado. Sin embargo, presentan algunos inconvenientes, como son, por una parte, su tendencia a deshidratarse con pérdida de su textura original y, por otra, la necesidad, casi siempre, de adicionar conservantes que garantizan el grado de pureza microbiana adecuado.

Se explicarán, en primer lugar, las bases hidrófilas susceptibles de ser utilizadas como excipientes anhidros y, posteriormente, los excipientes que, en presencia de agua, dan origen a la formación de geles con consistencia adecuada para constituir una pomada.

Excipientes anhidros

Tienen mayor margen de compatibilidad con los medicamentos y se utilizan en muchos casos como vehículos de éstos. Los más importantes dentro del grupo son los polietilenglicoles (macrogeles). Son polímeros de fórmula general:



Los elementos de peso molecular 200-700 son líquidos de viscosidad creciente; los de peso molecular 800-1500 tienen consistencia semisólida, y los superiores, 3.000-6.000 son céreos o sólidos (Carbowax). Mediante combinaciones en proporción conveniente de polietilenglicoles de bajo y elevado peso molecular se obtienen productos que poseen consistencia de pomadas.

Su ventaja principal es la de ser solubles en agua. A medida que el peso molecular aumenta, se van haciendo más y más compatibles con las grasas, hasta el punto de que los últimos forman parte de algunos excipientes grasos.

Un excipiente hidrófilo, de consistencia similar a la de la vaselina filante, es la denominada *pomada de polietilenglicol*, oficial en la Farmacopea de los Estados Unidos, que se prepara mezclando a 65 grados los siguientes componentes:

Polietilenglicol 400	60%
Polietilenglicol 3000	40%

Es útil como excipiente de medicamentos, que se le añaden, generalmente, en suspensión y, más raramente, disueltos en agua. Es fácil de extender y posee una buena adherencia a la piel.

Permite la adición de hasta un 5% de agua, pero cantidades mayores alteran su consistencia, que se hace demasiado fluida para su aplicación como pomada. En estos casos, se recurre a una modificación de su composición adicionando un 10% de alcohol cetílico (45:45:10), fórmula también oficial en la USP, que admite cómodamente proporciones de agua superiores, hasta el 20%.

Los polietilenglicoles son útiles como vehículos de fármacos, pero poseen algunas incompatibilidades (compuestos fenólicos, ácido benzoico y algunos fármacos específicos). No obstante, por sus propiedades dermatológicas, las bases de polietilenglicol han alcanzado gran difusión. Su utilización es especialmente adecuada para pieles seborreicas. No son irritantes, poseen una buena capacidad de adherencia y extensibilidad sobre la piel y no impiden la transpiración gaseosa ni la sudoración. Su elevada higroscopicidad hace que se consideren excelentes excipientes para el secado de heridas; sin embargo, esta propiedad es desfavorable cuando se pretende la penetración del medicamento, ya que sólo al cabo de un cierto tiempo se equilibran las presiones osmóticas entre la pomada y la piel, momento a partir del cual podrá producirse la penetración.

Hidrogeles

Los hidrogeles constituyen geles en el sentido "clásico". En general, se obtienen por esponjamiento limitado de sustancias orgánicas macromoleculares o combinaciones inorgánicas, mediante procedimientos especiales de acuerdo con los requisitos específicos de los diferentes agentes formadores de geles. Su contenido en agua es elevado: 80-90%. El esponjamiento en presencia de agua de estas sustancias cursa con un incremento de volumen. En el caso de las macromoléculas lineales, como, por ejemplo, los derivados de la celulosa, la cantidad de agua incorporada determina las propiedades reológicas de la preparación que se obtiene, de tal modo que, si ésta es pequeña, resultan cuerpos de consistencia elástica, mientras que con una cantidad de agua conveniente se obtienen sistemas con deformabilidad plástica útiles, por su extensibilidad, como bases de pomadas.

En el cuadro 6.4 se incluyen las principales sustancias utilizadas en la elaboración de geles de uso tópico, así como la concentración necesaria para su preparación.

En el grupo de los hidrogelificantes inorgánicos se incluye el dióxido silícico de alta dispersión y la bentonita.

— *Dióxido silícico de alta dispersión*. Es más conocido por su denominación comercial, Aerosil®, y está constituido por partículas coloidales esféricas de SiO₂ prácticamente puro. Se obtiene por pirohidrólisis del SiCl₄.

CUADRO 6.4
Concentración necesaria de diferentes sustancias gelificantes para obtener por dispersión en agua, preparados adecuados para su aplicación sobre la piel

GELIFICANTE	CONCENTRACIÓN (%)	
	15-20	15-20
Sustancias inorgánicas	Bentonita [Veegum®] Dioxido silícico [Aerosil®]	
Sustancias orgánicas	Eteres de celulosa Meticelulosa Elicelulosa Hidroxietilcelulosa Etilhidroxietilcelulosa Carboximetilcelulosa sódica Ácido poliacrílico (Carbopol®) Alcohol polivinílico (Polyvinol®) Polivinilpirrolidona (Kollidon®)	3-10 3-10 10-15 6-12 1-5 12-15 10-15

El diámetro medio de las partículas primarias es aproximadamente de 15 nm. La sustancia es muy poco densa: un volumen de un litro sólo pesa alrededor de 40 gramos. Como consecuencia de su elevada energía superficial, el Aerosil® permite la formación de geles tanto con agua como con líquidos apolares. Para la preparación de geles acuosos se necesitan concentraciones del 15-20%, aunque la presencia de electrolitos y en particular de tensioactivos catiónicos, al disminuir la repulsión electrostática interparticular (poseen carga negativa), permite la obtención de geles con una concentración inferior.

Puesto que el índice de refracción del Aerosil® es aproximadamente igual al de otros líquidos de utilización farmacéutica (como la glicerina), pueden obtenerse preparados de gran transparencia.

— **Bentonita.** Es un silicato aluminico hidratado (montmorillonita) estrechamente relacionado con el caolín. Consiste en un polvo muy fino cuyas partículas poseen la forma de finas laminillas (espesor: 0,002-0,004 micras, y longitud, 0,05-1 micras). Es insoluble en agua pero la absorbe rápida-mente con esponjamiento que varía según el origen de la bentonita y la técnica de elaboración del preparado. Para acelerar el tiempo de esponjamiento se puede emplear agua muy caliente (80-90 grados). Para la obtención de geles extensibles se requieren concentraciones de 15-20%. La presencia de electrolitos, al igual que ocurre con el Aerosil®, facilita la gelificación.

Por lo que se refiere a los hidrogelificantes orgánicos, hasta hace poco tiempo se utilizaban casi exclusivamente carbohidratos de elevado peso molecular obtenidos a partir de productos vegetales, como la acacia, el tragacanto y el alginato sódico. Sin embargo, los mucílagos y geles obtenidos a partir de estos productos constituyen excelentes medios para el desarrollo microbiano, por lo que necesariamente requieren la adición de conservantes, como los p-hidroxibenzoatos. Además, estos productos suelen contener enzimas que pueden afectar negativamente a la estabilidad de las sustancias medicinales que se les adicionan. Estos y otros inconvenientes relacionados con diversos tipos de incompatibilidad han hecho que, progresivamente, estén siendo sustituidos por productos semisintéticos o sintéticos de composición más definida. Los más importantes son los de la celulosa y los derivados del ácido poliacrílico.

— **Celulosa y derivados.** La celulosa es insoluble en agua a pesar de que las cadenas moleculares filiformes están constituidas por unidades básicas, glucopiranosas, que contienen tres grupos -OH por unidad. Ello se atribuye a la formación de enlaces hidrógeno entre las cadenas de moléculas. Sin embargo, estos enlaces pueden romperse introduciendo sustituyentes (metilo, etilo, etc.) que conducen a la formación de éteres, y los productos así obtenidos son solubles en agua. El grado de sustitución (número de grupos -OH sustituidos por cada unidad de glucosa) es una característica crítica que, junto con el grado de polimerización (longitud o unidades de glucosa que contiene la molécula), determina las propiedades del producto obtenido.

La *metilcelulosa* corresponde al éter metílico que contiene entre 1,3 y 2 grupos metoxilo por unidad de glucosa.

La *etilhidroxietilcelulosa* contiene éteres con ambos grupos, etilo e hidroxietilo.

La *carboximetilcelulosa sódica* es una metilcelulosa con un sustituyente carboxilo (-OCH₂COOH). El grado de sustitución oscila entre 0,5-0,9. Cada uno de los productos, así como otros similares que no se citan aquí por no extender en exceso este apartado, se suministran en diferentes tipos o variedades que corresponden a viscosidades diferentes.

En resumen, si bien la celulosa (celulosa microcristalina, Avicel®) es esponjable en agua hasta cierto límite, los productos etericados muestran una esponjabilidad limitada, o en otras palabras, en presencia de cantidades ilimitadas de agua se puede llegar al estado de "pseudosolución". Para la fabricación de pomadas hidrogel, se requiere concentraciones del producto que dependan de las características anteriormente citadas (grado de sustitución, grado de polimerización).

Excepcionalmente la carboximetilcelulosa sódica, todos los éteres de celulosa son de carácter no iónico, lo que representa una ventaja por cuanto no dan origen a incompatibilidades con sustancias de carácter iónico. De hecho, el comportamiento tixotrópico de los geles de celulosa microcrista-

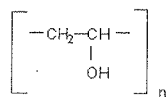
lina-carboximetilcelulosa sódica sufre modificaciones importantes en presencia de electrólitos.

La preparación de los geles se realiza, en general, agitando el polvo en agua fría o templada y dejándolo reposar a continuación.

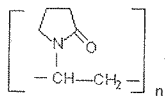
- **Ácido poliacrílico.** A partir del ácido acrílico se obtienen, por polimerización, productos de peso molecular variable. Las dispersiones acuosas de estos polímeros presentan un pH igual a 3 y una viscosidad prácticamente similar a la del agua. La neutralización de estas dispersiones con bases inorgánicas u orgánicas conduce a la obtención de geles que oscilan de 1 a 5%, la concentración necesaria para la obtención de la consistencia de pomada. El producto comercial de uso más extendido en nuestro país es el Carbo-pol®. Para valores de pH de 6 a 10, la viscosidad de los geles se mantiene prácticamente constante; valores superiores de pH (10-11) conducen a una rápida caída de la viscosidad.

Su carácter aniónico hace que sean muy sensibles a las sales, produciéndose, en presencia de cationes metálicos, una disminución de la consistencia. Desde un punto de vista fisiológico, estas bases son atóxicas y bien toleradas por la piel.

- **Alcohol polivinílico.** También conocido como Poliviol®, se presenta en diversos grados de polimerización. Para la formación de geles sólo son adecuados los productos de peso molecular elevado (40.000), y son necesarias concentraciones del 12-15% para obtener geles extensibles. Fisiológicamente son bien tolerados, y son muy utilizados en preparados cosmetofarmacéuticos. Presentan incompatibilidades con ácidos, sales, taninos y ácido poliacrílico.



- **Polivinilpirrolidona.** Por polimerización de la N-vinilpirrolidona se obtienen productos cuyo peso molecular medio varía de 20.000 a 700.000. En general, y dependiendo del grado de polimerización, para obtener geles extensibles, se requieren concentraciones del 10 al 15%. Básicamente se utilizan como pomadas protectoras. Hay que tener presente que con algunos medicamentos (cloranfenicol, sulfatiazol, anestésicos locales tipo procaína) se producen complejos que pueden ser causa de la inactivación del preparado.



6.1.2. Métodos generales de preparación de pomadas

La interposición de la sustancia medicinal en el excipiente seleccionado es uno de los aspectos que determinan el procedimiento utilizado en la preparación de una pomada. De acuerdo con las características de solubilidad de los medicamentos, éstos pueden disolverse o bien quedar incorporados en forma de suspensión en el excipiente; se puede hablar por tanto de *pomadas solución* y *pomadas suspensión*. Sin embargo, en la práctica no existe una división tan clara; por una parte, los medicamentos incorporados en forma de suspensión en un excipiente presentan una cierta solubilidad, aunque escasa, en el mismo, y, por otra parte, medicamentos dotados de buena solubilidad en un excipiente, cuando se preparan a concentraciones elevadas, pueden llegar a sobrepasar la concentración de saturación, por lo que una fracción del mismo quedará en forma de suspensión.

Por último, las pomadas elaboradas con bases grasas que contienen además agua y emulgentes se denominan *pomadas emulsión* y también *cremas*; en ellas el medicamento se incorporará disuelto en una de sus fases (acuosa o grasa) o en forma de suspensión.

A) Pomadas solución

Algunos principios activos (alcanfor, mentol, timol) son suficientemente solubles en vaselina y algunas grasas, de modo que pueden prepararse pomadas solución. En estos casos, es frecuente practicar la operación en caliente, en cápsula u otro recipiente adecuado. Ello puede conducir a la obtención de una solución sobresaturada. Durante el almacenamiento, la sustancia puede cristalizar, de modo que, con frecuencia, estos cristales pueden alcanzar un tamaño excesivo.

Otro procedimiento consiste en facilitar la incorporación de la sustancia mediante un disolvente apropiado (éter o alcohol) que se elimina por evaporación durante la agitación de la mezcla. También en este caso pueden formarse gruesos cristales si se supera el valor de solubilidad a la temperatura de almacenamiento. En conclusión, las pomadas solución deberán prepararse, en la medida de lo posible, a la temperatura que prevalecerá durante su conservación y almacenaje.

B) Pomadas suspensión

Constituyen un grupo muy extenso entre las pomadas. Es necesario esforzarse para conseguir que la sustancia medicinal quede incorporada en forma de partículas muy finas, como máximo alrededor de 50 micras. Muchas de las sustancias habitualmente utilizadas se adquieren ya en forma de polvos muy finos (1-10 micras) pero con gran frecuencia y debido a fenómenos eléctricos de superficie, presentan

tendencia a formar aglomerados grandes que deberán disgregarse durante la preparación de la pomada.

Otras sustancias, por su naturaleza, deberán triturarse previamente y después ser sometidas a un proceso de tamización para seleccionar el tamaño deseado.

Para la preparación de estas pomadas el dispositivo más comúnmente utilizado, al menos a pequeña escala, es el mortero. La sustancia medicinal se interpone, muy finamente pulverizada, con una pequeña porción del excipiente (en frío o en caliente) hasta obtener una masa homogénea. Después se añade una nueva porción del excipiente, aproximadamente igual en masa a la pasta inicial y se mezcla homogéneamente. Este procedimiento se repite varias veces (dilución geométrica) hasta que la sustancia medicinal se encuentre uniformemente dispersada en la totalidad del vehículo. A gran escala, se recurre a la utilización de dispositivos *agitadores malaxadores* de distinto tipo y además se realiza posteriormente una operación de *homogeneización* en los llamados *refinadores de pomadas*, de los que el tipo más extendido consta de tres cilindros que giran muy próximos entre sí (figura 6.1). La pomada se introduce entre el cilindro I y el II, que gira a mayor velocidad, a partir de este la fina película de pomada que se forma es transferida al cilindro III, cuya velocidad de giro es todavía más rápida. La pomada se recoge, ya refinada, mediante un raspador adecuado. Existen, con este mismo principio, modelos de pequeño tamaño aplicables a pequeñas producciones e incluso a la formulación magistral.

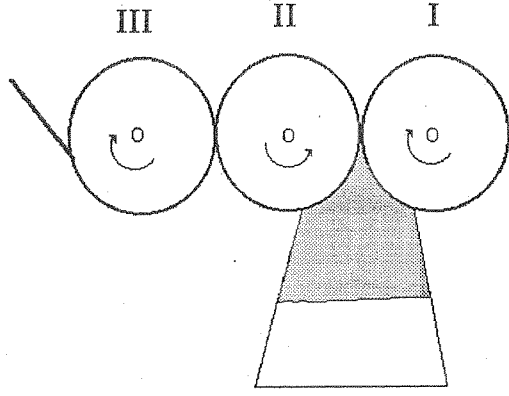


FIGURA 6.1. Refinadora de cilindros.

Cuando los sólidos en suspensión constituyen una fracción importante las pomadas reciben el nombre particular de *pastas*. Los excipientes para la preparación de las pastas dérmicas pueden ser de carácter hidrófobo o hidrófilo.

C) *Pomadas emulsión*

La preparación de las pomadas emulsión se realiza generalmente a temperatura superior a la ambiente. La fase grasa se calienta a la temperatura de fusión de sus componentes, generalmente alrededor de 70-72 °C. La fase acuosa se calienta a la misma temperatura. De este modo, la operación de mezcla íntima de las fases se consigue con más facilidad.

En el cuadro 6.5 se esquematizan los procedimientos para el mezclado de las fases en la elaboración de pomadas emulsión:

- Incorporación simultánea de las fases en el mezclador.
- Adición de la fase interna sobre la externa.
- Adición de la fase externa sobre la interna.

El método de adición simultánea de las fases en el mezclador es adecuado para la elaboración de grandes lotes. El segundo método puede utilizarse para la obtención de sistemas emulsión en los que el volumen de la fase dispersa es bajo. Generalemente se trata de emulsiones W/O. El tercer procedimiento se considera el de elección para una gran mayoría de sistemas emulsión, ya que durante la adición de la fase externa el sistema sufre una inversión del signo de la emulsión que conduce a un tamaño de gotícula de la fase dispersa más pequeño. En una emulsión O/W, la formación de una emulsión W/O. A medida que aumenta la cantidad de agua añadida, la viscosidad de la emulsión continúa incrementándose y el volumen de la fase oleosa también aumenta hasta que alcanza su máxima expansión. A partir de este punto la viscosidad decrece y se produce la inversión de fases espontánea, de modo que la fase interna se dispersa finamente.

CUADRO 6.5

Procedimientos para el mezclado de las fases en la elaboración de pomadas emulsión

MÉTODO	PROCESO	OBSERVACIONES
Continuo-simiple	Adición simultánea en el mezclador de las dos fases, externa e interna para dar lugar a la emulsión	Requiere la utilización de bombas dosificadoras para la adición simultánea y proporcional de ambas fases
Directo	Adición de la fase interna sobre la externa	Útil para emulsiones con una proporción baja de fase interna (W/O)
Indirecto , o por inversión	Adición de la fase continua o externa sobre la fase interna o discontinua	El sistema sufre una inversión del signo de la emulsión durante la adición de la fase continua, lo que conduce a un tamaño de gotícula más fino

Sea cual fuere el método utilizado, la mezcla emulsionada debe mantenerse en agitación hasta su enfriamiento. Esto es particularmente importante cuando la fase grasa está formada por mezclas de hidrocarburos y ácidos o alcoholes grasos, ya que al no ser completamente miscibles los componentes solidificarían por separado durante el enfriamiento.

Las sustancias medicinales pueden incorporarse disueltas en la fase acuosa o en la oleosa (según su solubilidad) o bien se añaden en forma de suspensión de partículas muy finas. Los aspectos fundamentales que permitan determinar lo más conveniente en cada caso están determinados por factores biofarmacéuticos.

Para la elaboración a escala industrial se emplean cubas de doble pared por las que se hace circular fluido caliente al principio, para formar emulsión; posteriormente se hace circular fluido cada vez menos caliente hasta que se alcanza la temperatura ambiente.

Es bastante frecuente adaptar un equipo de vacío al sistema de fabricación con el fin de evitar que se incorpore aire durante la preparación.

Después del mezclado puede practicarse, en ocasiones, una operación de homogeneización. Puede llevarse a cabo en refinadores de cilindros, en molinos coloidales, en homogeneizadores tipo válvula o mediante ultrasonidos.

Hay que tener en cuenta que, en general, la homogeneización incrementa la consistencia de las emulsiones debido a un incremento del número de gotículas de la emulsión.

D) Hidrogeles

En la preparación de pomadas hidrogel intervienen el agua, el agente gelificante seleccionado, a la concentración conveniente para obtener la consistencia adecuada; además, se requiere la adición de una sustancia higroscópica como la glicerina, el propilenglicol o el sorbitol, que impida la desecación rápida una vez que la preparación se aplica sobre la piel. Estas sustancias actúan, asimismo, mejorando la elasticidad y hacen más fácil la extensión del preparado sobre la superficie cutánea. Es conveniente, además, la adición de un agente antimicrobiano.

Pueden prepararse por imbibición lenta del agente gelificante en el agua, en la que previamente se habrán disuelto la sustancia medicinal y los demás componentes. Si se desea, se puede acelerar el proceso de preparación mezclando los componentes mediante agitación fuerte. Este procedimiento favorece la incorporación de burbujas de aire que restan transparencia al gel; sin embargo, si la viscosidad no es demasiado elevada, el aire incorporado se podrá eliminar manteniendo el gel en reposo durante un tiempo más o menos prolongado. En el cuadro 6.6 se indican algunas características de interés para la formación y estabilidad de los hidrogeles de uso más extendido.

CUADRO 6.6

Aspectos prácticos de interés en la formación y estabilidad de hidrogeles de uso extendido

GELIFICANTE	MARGEN DE pH	INCOMPATIBILIDAD Y OTRAS CARACTERÍSTICAS
Bentonita (Veegum®)	4,5-10,5	Formación de gel facilitada en presencia de electrólitos. Geles opalescentes.
Dióxido silícico (Aerosil®)	Amplio	Formación de gel facilitada en presencia de electrólitos. Geles opalescentes.
Éteres de celulosa	Amplio	Carácter no iónico. Geles casi transparentes.
Carboximetilcelulosa sódica	4-10	Carácter aniónico. Incompatibilidades propias.
Ácido poliacrílico (Carbopol®)	6-10	Carácter aniónico. Geles transparentes.
Alcohol polivinílico (Polyviol®)	4-10	Incompatible con Carbopol®.
Polivinilpirrolidona (Kollidon®)	4-10	Forma complejos con diversos medicamentos: procaina y anestésicos locales del grupo, sulfatiazol.

6.1.3. Estabilidad y ensayos de las pomadas

Los ensayos que deben practicarse dependen, en gran medida, del tipo de pomada de que se trate y del uso a que se destine (cuadro 6.7).

CUADRO 6.7

Aspectos que deben ser objeto de ensayo en pomadas

Estabilidad de los componentes activos
Estabilidad de los coadyuvantes
Comportamiento reológico: consistencia, extensibilidad
Pérdida de agua y otros componentes volátiles
Homogeneidad: separación de fases, formación de exudados
Tamaño de partícula de la fase dispersa: distribución de tamaño
pH aparente
Contaminaciones: partículas extrañas, microorganismos

Los aspectos generales concernientes a la estabilidad física y química de los preparados de uso tópico son similares a los estudiados en otras formas farmacéuticas. Sin embargo, existen características propias de los sistemas semisólidos que conviene comentar. Algunos de los factores que deben ser motivo de ensayo en estos sistemas se indican en el cuadro 6.7. Todos ellos deben presentar valores aceptables y, además, permanecer invariables (de acuerdo con especificaciones establecidas, en su caso) durante el período de validez del preparado.

Los estudios de estabilidad química son propios de los laboratorios de la industria y presentan una problemática particular. La composición, generalmente com-

el ensayo de esterilidad prescrito en la farmacopea (F. Eur.), del mismo modo que las pomadas oftálmicas, que deben ser estériles.

— *Cesión.* La cesión del fármaco por parte del excipiente deberá ser comprobada, mediante técnicas específicas, para cada pomada en particular. Existen diferentes métodos *in vitro* para la realización de este ensayo. El método de la placa de agar es bastante sencillo. Consiste en preparar una placa con agar u otro gel hidrófilo y, con un sacabocados, practicar en la placa orificios de unos 2 cm de diámetro en los que, a continuación, se deposita la pomada, enrasando a nivel de la superficie del gel. La difusión de la sustancia medicinal en el gel es una indicación de la liberación de la misma por parte del excipiente. Esta difusión podrá comprobarse por diferentes métodos: incorporando en el gel una sustancia capaz de reaccionar con la sustancia medicinal (formación de un derivado coloreado, precipitado, o un compuesto fluorescente). También es aplicable un procedimiento microbiológico cuando la sustancia medicinal es un antiséptico o bactericida.

6.1.4. Acondicionamiento y conservación

Las pomadas deben conservarse en recipientes cerrados y completamente llenos y a ser posible a temperatura constante. Variaciones en la temperatura pueden conducir a cristalizaciones de la sustancia medicinal y a modificaciones importantes en el excipiente. Habitualmente, las pomadas se envasan en tarros de cristal o plástico o en tubos flexibles. Las que contienen agua (emulsiones, hidrogeles) u otros componentes volátiles deben envasarse en recipientes herméticos para prevenir la evaporación. Las estériles tienen que dispensarse en tubos, con el fin de proteger el producto durante su uso, o en recipientes unidosis.

Además, en las pomadas que, por su contenido en agua, puedan contaminarse fácilmente por diversos microorganismos, es posible adicionar antimicrobianos para mejorar su conservación. La elección del adecuado debe realizarse individualmente para cada tipo de preparación a la luz de los ensayos realizados con diferentes microorganismos. En el cuadro 6.8 se muestran los antimicrobianos de uso más frecuente en preparados de aplicación sobre la piel, las concentraciones usuales y otros aspectos de interés práctico. Asimismo, las pomadas que contienen excipientes grasos son susceptibles de autooxidación con formación de peróxidos y otros productos. También algunas sustancias medicinales son fotosensibles (compuestos de mercurio, agua oxigenada, compuestos fenólicos, nitrato de plata, etc.), por lo que el envase deberá garantizar la protección de la luz y otros factores ambientales. En estos casos, la adición de antioxidantes a menudo mejora sensiblemente su estabilidad. Sin embargo, en las emulsiones, los antioxidantes pueden ser secuestrados por la fase acuosa en razón de su afinidad por la misma; de ahí la necesidad de seleccionar el antioxidante más conveniente a cada preparación. En el cuadro 6.9 se incluyen los antioxidantes de uso más extendido en la preparación de pomadas.

pleja, de las pomadas dificulta la aplicación de los ensayos descritos en las farmacopeas como consecuencia de las interferencias que pueden producirse entre sus componentes. Además, no pueden utilizarse temperaturas elevadas para la realización de estudios cinéticos de estabilidad con fines predictivos, como consecuencia de las modificaciones físicas que tienen lugar en el sistema.

— *Comportamiento reológico: consistencia.* Su modificación durante la conservación puede indicar algún cambio físico o químico en el preparado. Para medir la consistencia en pomadas pueden utilizarse *penetrómetros*, que permiten caracterizar la viscosidad en función de la penetración de un cono de peso conocido en el semisólido. También es posible utilizar viscosímetros Brookfield provistos de dispositivos especiales que miden la fuerza necesaria para su arrastre en el seno de la pomada. El *reómetro de extrusión* permite medir la fuerza necesaria para hacer pasar la pomada a través de un orificio estrecho.

— *Homogeneidad: separación de fases, formación de exudados.* En sistemas semisólidos como las pomadas puede producirse la separación de fases (rotura de emulsión); sin embargo, la inestabilidad física más frecuente es la aparición de exudados, en forma de gotitas visibles sobre la superficie, que deben atribuirse a una lenta reorganización y contracción de la estructura interna o matriz. Esta causa de inestabilidad puede ser inducida o acelerada cuando el preparado se conserva a temperaturas relativamente elevadas. No es posible recuperar la homogeneidad por simple agitación, como ocurre en las emulsiones líquidas.

— *Tamaño de partícula.* En las pomadas suspensión pueden producirse modificaciones en el tamaño de partícula y en la distribución de tamaños. Son consecuentes en el crecimiento de cristales o cambios hacia formas polimórficas más estables. Para el control del tamaño de partícula, el método más seguro y recomendable es el microscopio. En general, se suele indicar un límite máximo de 50 µm para el tamaño de partículas sólidas en las pomadas.

— *Pérdidas por evaporación.* En las cremas y en los geles que contienen proporciones importantes de agua y componentes volátiles pueden producirse pérdidas por evaporación como consecuencia de la utilización de envases inadecuados. El proceso se favorece a temperaturas altas. Pueden determinarse a partir de las medidas de peso (pérdida de peso).

— *Esterilidad.* Cuando las pomadas deben aplicarse sobre heridas abiertas con gran extensión o bien sobre piel seriamente dañada, deberán cumplir con

CUADRO 6.8
Antimicrobianos de uso frecuente en la formulación de preparados de uso tópico

TIPO	COMPUESTOS	CONCENTRACIÓN USUAL (%)	pH ÓPTIMO	OBSERVACIONES
Alcoholes	Fenilpropanol Diclorobencílico (Mycid [®]) Bromonitropropanol (Bronopol [®])	0,1-0,3 0,01-0,05 0,01-0,05	Medio ácido	Amplio espectro antimicrobiano Los compuestos clorados se absorben sobre materiales elásticos
Ácidos	Benzoiico Sorbico	0,1-0,2	Medio ácido (pH < 4,5)	Activo frente a hongos
Mercuriales orgánicos	Sales de fenilmercurio (acetato, borato y nitrato) Thimerosal (Thiomersal [®])	0,001-0,002	Medio alcalino	Incompatibles con sustancias anionactivas
Compuestos de amonio cuaternario	Cloruro de benzalconio Bromuro de cetrimonio Cloruro de cetilpiridinio	0,002-0,01	Medio ácido (pH < 7) Medio alcalino	Precipitados con el nitrato de plata y sales de metales pesados Amplio espectro antimicrobiano Efecto sinérgico con el edetato de sodio Incompatibles con agentes anionactivos
p-hidroxibenzoatos	Metilparaben (Nipagin [®]) Propilparaben (Nipasol [®])	0,1-0,2 0,03-0,08	Amplio intervalo de pH	Activos frente a hongos y bacterias grampositivas Baja solubilidad en agua Inactivados por compuestos no iónicos y proteínas
Otros	5-bromo-5-nitro-1,3-dioxán (Bronidox [®] U) Imidazolidinil urea (Germall [®] 115) Cloruro de 1-(3-cloroditil)-3,5,7-triazonia-adamantano (Dowicil [®])	0,2-0,5 0,1-0,5 0,1-0,2	Amplio intervalo de pH	Solubles en medio acuoso Amplio espectro antimicrobiano

das y se indica, en cada caso, la concentración usual, el campo de aplicación y la sustancias que presentan efectos sinérgicos cuando coexisten en la preparación.

Por otra parte, la naturaleza de los materiales que constituyen los tubos puede ser la causa de problemas de diferente tipo que el farmacéutico debe conocer con objeto de establecer las medidas oportunas para soslayarlos; por ejemplo los tubos de estaño no son adecuados para pomadas hidrófilas, pues pueden conducir a su corrosión. Los tubos de aluminio suelen estar recubiertos interiormente por una película plástica cuya integridad debe ser convenientemente contrastada, generalmente mediante métodos electrolíticos. Los envases y tubos de materiales plásticos, de uso cada vez más extendido, pueden ser la causa de algunas incompatibilidades, en particular respecto a la absorción y la permeabilidad de la sustancia medicinal, el agua, esencias y otros componentes.

6.2. Otras formas de administración

6.2.1. Formas dermatológicas líquidas

Un importante número de preparados dermatológicos y cosméticos presentan consistencia líquida más o menos viscosa y untuosa. Los vehículos utilizados para su preparación son, por lo general, agua, mezclas hidroalcohólicas y aceites.

Las denominaciones que reciben tratan de diferenciar los distintos preparados en razón de la naturaleza del vehículo (acuoso u oleoso) o el modo particular de aplicación (con o sin ayuda de fricción). Aunque no existe una definición exacta y concordante en distintos países, se observa una cierta tendencia a utilizar la denominación de “lociones” para los preparados elaborados con un vehículo acuoso o de bajo contenido en alcohol que contiene las sustancias activas disueltas o en forma de suspensión. Su viscosidad puede variar por la presencia, en proporción variable, de diversos coadyuvantes, sea con el fin de estabilizar el preparado, mejorar su adherencia sobre la piel, o incluso prolongar la duración de su efecto o facilitar la penetración a través de la piel de la sustancia activa.

Como ejemplo representativo, cabe citar la *loción de calamina*, de la que se han descrito formulaciones con diferente composición en las distintas farmacopeas (la que aquí se incluye procede de USP, 23 ed):

Calamina	6%
Óxido de cinc	8%
Glicerina	2%
Magma de bentonita	25%
Solución de hidróxido cálcico	59%

Otra denominación aplicada a las formas líquidas dermatológicas es la de “lini-mentos”, que generalmente se aplica a preparados líquidos cuyo vehículo es un

CUADRO 6.9
Antioxidantes de uso frecuente en preparados para aplicación sobre la piel

COMPUESTOS	CONCENTRACIÓN USUAL [%]	SINÉRGICOS	OBSERVACIONES
Butilhidroxianisol (BHA)	0,005-0,01	Ácido cítrico y ácido fosfórico, BHT y NDGA	Conservación de grasas de origen animal y vegetal
Butilhidroxitolueno (BHT)	0,01	Ácido cítrico y ácido fosfórico	Especialmente activo para la conservación de la vitamina A y carotenos
Gelato de propilo	0,005-0,1	Ácido cítrico y ácido fosfórico	Estabilización de grasas de origen animal
α -Tocoferoles	0,01-0,1	Ácido cítrico y ácido fosfórico	Conservación de aceites eféreos y vitamina A
Ácido nordihidroguayaráctico (NDGA)	0,001-0,01	Ácido ascórbico, fosfórico y cítrico (0,005-0,01%)	Estabilización de grasas de origen animal
Hidroquinona	0,05-0,1	lecitina, ácido cítrico y ácido fosfórico, BHA y BHT	Incorporación a sistemas no acuosos
Ácido ascórbico	0,01-0,05	-	Antioxidante para sistemas medicamentosos hidrófilos

6.2.2. Formas dermatológicas sólidas

aceite, de viscosidad variable, en el que se disuelven o interponen en forma de emulsión (W/O) las sustancias medicinales. El linimento oleocálcico puede considerarse un ejemplo representativo. Se trata de una emulsión W/O obtenida a partir de un aceite vegetal con un contenido adecuado de ácidos grasos (fase oleosa) y agua de cal (fase acuosa). El emulgente (sal cálcica de ácidos grasos) se formará *in situ*. La denominación de “leches dérmicas”, más utilizadas en el campo de la cosmética, se utiliza generalmente para emulsiones O/W de consistencia fluida.

6.2.3. Formas bucales y faríngeas

Las más frecuentes para aplicar sobre la piel están constituidas por *polvos*, que se utilizan con diversos fines: puede tratarse de polvos suavizantes o lubricantes como el talco, o de polvos secantes o medicinales que contienen generalmente sustancias antisépticas o antiprurícticos para tratamientos superficiales. Las barritas o lapiceros de sustancias medicinales como el nitrato de plata, cuya acción cáustica se aplica en el tratamiento de las verrugas, es una forma prácticamente en desuso. No obstante, podrían incluirse en este apartado los preparados elaborados en forma de barras de forma redondeada o cónica que pueden contener antisépticos diversos y otros principios activos utilizados en tratamientos superficiales. Para su preparación se utilizan polímeros diversos, sustancias grasas o mezclas de diferentes sustancias. Generalmente se preparan en moldes de forma conveniente.

Con frecuencia se trata de soluciones o suspensiones líquidas mediante las que se aplican medicamentos diversos (antifúngicos, antibacterianos, astringentes, calmantes). Las diferentes denominaciones que han recibido estos preparados aluden, fundamentalmente, al modo de aplicación y utilización. Puede ser mediante toques, pinceladas, pulverizaciones locales (colutorios) o gargarismos y enjuagues. El vehículo fundamentalmente utilizado en la formulación de estos preparados es el agua o diversos glicoles. Cuando el vehículo es acuoso se requiere adicionar coadyuvantes que aporten viscosidad y adhesividad convenientes para mantener el contacto, por un tiempo razonable, con la mucosa que se va a tratar.

6.3. Preparados para uso oftálmico

Existen diferentes tipos de preparados para uso oftálmico:

- Los *colirios* o *gotas oftálmicas* son disoluciones o suspensiones estériles, de una o varias sustancias medicamentosas en un vehículo acuoso u oleoso, destinadas a su instilación en el saco conjuntival.

- Las *pomadas oftálmicas* son preparaciones semisólidas estériles destinadas a su aplicación en el saco conjuntival o en el margen de los párpados.
- Las soluciones para *baños oftálmicos* son soluciones acuosas estériles que se utilizan directamente, sin diluir.
- Las *soluciones para lentes de contacto* son soluciones acuosas estériles que se utilizan con objeto de lubricar, limpiar, desinfectar e hidratar las lentes de contacto.
- Los preparados sólidos o *insertos oculares* son sistemas poliméricos que contienen medicamentos.

6.3.1. Gotas oftálmicas o colirios: características

Se utilizan con fines terapéuticos o de diagnóstico. Entre los principios activos que se aplican en colirios se encuentran los antiinflamatorios, los antimicrobianos, los anestésicos locales, los mióticos, los midriáticos, los ciclopléjicos. También deben incluirse entre los colirios las lágrimas artificiales que no contienen medicamentos propiamente dichos.

Los colirios deben ser *estériles*. La utilización de colirios contaminados por microorganismos patógenos puede producir serios daños oculares. En situación normal, el ojo se encuentra protegido por la córnea y las lágrimas. Estas últimas contienen una enzima antibacteriana y además eliminan los elementos que contaminan la superficie del ojo arrastrándolos por el conducto lacrimal hacia la cavidad nasal. Sin embargo, cuando la córnea está dañada puede producirse la invasión del tejido subyacente de menor resistencia al ataque microbiano. Diversos microorganismos pueden producir infecciones oculares (*staphylococcus*, *bacillus*, *aspergillus* y ciertos *adenovirus*) aunque el más peligroso es *Pseudomonas aeruginosa*. Puede desarrollarse en soluciones salinas simples y produce ulceraciones severas y ceguera. La esterilidad es, por tanto, el requisito más importante de los colirios. Tienen que elaborarse con las mismas exigencias que los preparados inyectables.

Por otra parte hay que tener presente que el ojo es un órgano muy sensible con respecto al cual los colirios se comportan como un cuerpo extraño. En mayor o menor intensidad, la instilación de un colirio puede provocar dolor, irritación (enrojecimiento de la conjuntiva), reflejo palpebral (cierre de párpados) y lagrimeo.

El incremento de la secreción lacrimal que se produce como consecuencia de las molestias (dolor, picazón, quemadura) que ocasiona la instilación de un colirio produce una reducción del tiempo de contacto del medicamento con el ojo. El medicamento será arrastrado hacia las fosas nasales antes de que se desarrolle su acción.

La presencia de *partículas contaminantes* en las soluciones oftálmicas, además de causar las molestias citadas, pueden ser abrasivos para la córnea y facilitar la invasión de microorganismos patógenos. Por ello, las soluciones oftálmicas

deben ser convenientemente tratadas por filtración. En el caso de las suspensiones oftálmicas, el tamaño de las partículas ha de situarse entre límites bien definidos.

Sin embargo, las partículas sólidas no son la única causa de las molestias que pueden ocasionar los colirios. La instilación de soluciones cuyas características de pH y de presión osmótica se alejan de las fisiológicas puede producir dolor e irritación. También hay que tener en cuenta que algunos medicamentos u otros componentes habituales en los colirios (conservadores diversos) a veces ocasionan, por sí mismos, dolor e irritación. La ametocaína, un anestésico local produce molestias en el ojo que se atribuyen a sus propiedades superficiales y a una desnaturalización de proteínas. La sensación de picazón puede deberse al clorocresol y otros conservantes utilizados en colirios.

En resumen, los colirios deben formularse con el fin de adaptarlos, en la medida de lo posible, a las condiciones fisiológicas que prevalecen en el lugar de aplicación (presión osmótica, pH) y cumplir con otros requisitos que se les exigen (esterilidad, partículas contaminantes, etc.).

A) Formulación de gotas oftálmicas

En la formulación de los colirios deberán intervenir, además del vehículo líquido y el medicamento propiamente dicho, coadyuvantes diversos que, en conjunto, permitan proporcionar al preparado las características que se le exigen.

1. Vehículo

La mayoría de los medicamentos que se utilizan en colirios se formulan en *solución* o en *suspensión acuosa*. El vehículo a utilizar en estos casos será agua purificada y estéril. En algunas ocasiones, generalmente tratándose de fármacos inestables en medio acuoso, se preparan soluciones en vehículos oleosos. Se suelen utilizar aceites vegetales (de oliva o de cacahuete) puros, neutros y estériles. También es posible emplear vehículos lipófilos semisintéticos.

2. Coadyuvantes

Se trata de sustancias utilizadas con el objetivo ajustar la tonicidad, corregir o estabilizar el pH, mantener la esterilidad, solubilizantes, viscosizantes y estabilizadores diversos.

- *Presión osmótica: correctores*. El fluido lacrimal es isoosmótico con el plasma sanguíneo, es decir, equivalente a una solución del 0,9 por ciento (m/v)

soluciones a pH próximo al fisiológico supondrá una disminución en el período de validez del preparado. La inestabilidad es mayor a elevadas temperaturas (tratamiento en autoclave), por lo que la esterilización de estos colirios debe conducirse convenientemente.

- *Respuesta farmacológica.* La absorción hacia el interior del ojo de fármacos ionizables varía en función del pH. Frecuentemente, el que proporcione una buena estabilidad al colirio no coincide con el que favorece la biodisponibilidad del medicamento.

La conclusión que se desprende de los hechos apuntados es la necesidad de seleccionar, para la preparación de un determinado colirio, un valor de pH que no comprometa seriamente la estabilidad de aquel, no represente una pérdida de la capacidad para atravesar la córnea si ello es necesario, y al mismo tiempo no genere fenómenos de intolerancia no deseados.

Para el ajuste del pH en los colirios se seguirán normas similares a las estudiadas en inyectables. Puede realizarse con ácidos, con álcalis o más frecuentemente, con mezclas reguladoras:

MARGEN DE pH	MEZCLA
6,8-9,1 4,5-8,5 2,5-6,5	Ácido bórico-tetraborato sódico Fosfato ácido de sodio-fosfato sódico Ácido cítrico-citrato sódico

En algunas farmacopeas se incluye la composición de mezclas tanto que permitan ajustar el pH a valores definidos. Además indican la cantidad de CINA que es necesario añadir en cada caso para obtener líquido isotónico y de determinado valor de pH. En este sentido, en el cuadro 6.10 se incluyen soluciones reguladoras ácido bórico-tetraborato de sodio que no deben utilizarse en soluciones para administración intravenosa ni en heridas abiertas, ya que son hemolíticas.

— *Antisépticos y antifúngicos.* Cuando las gotas oftálmicas se dispensan en envases multidosos, con el fin de mantener la esterilidad a lo largo de su utilización deben incorporar conservantes en su fórmula. De este modo se protege al enfermo de los microorganismos patógenos que de modo accidental pueden ser introducidos en las sucesivas aplicaciones. Bajo un punto de vista ideal, el conservador de elección debe reunir una serie de propiedades:

- Efectividad inmediata y de amplio espectro microbiano (incluido *Pseudomonas aeruginosa*).

de CINA. Se ha demostrado que el ojo sano puede tolerar soluciones con un margen de presión osmótica equivalente a 0,5-2,0 por ciento de CINA sin aparente sensación de dolor ni lagrimeo excesivo. El ojo que presenta algún tipo de patología suele ser, por lo general, más sensible, por lo que interesa preparar los colirios a una concentración isotónica con las lágrimas.

El ajuste de la presión osmótica se realiza frecuentemente con CINA. En caso de incompatibilidades pueden usarse otras sales. Los métodos para el cálculo y ajuste de la presión osmótica en disoluciones acuosas han sido estudiados con detalle en el capítulo correspondiente a los preparados inyectables.

Cuando la concentración del principio activo en el colirio es muy baja se puede utilizar una disolución de CINA al 0,9 por ciento (m/v) ya estéril, como vehículo para disolver el principio activo, ya que las soluciones ligeramente hipertónicas son mejor toleradas que las hipotónicas.

— *Reguladores de pH.* El ajuste del pH en los colirios es una práctica fundamental que obedece a diferentes razones.

- *Tolerancia.* El fluido lacrimal presenta un valor de pH comprendido entre 7,4 y 7,7. Las diferentes patologías del ojo pueden modificar el pH de las lágrimas. Con el fin de evitar sensación de dolor, irritación y lagrimeo, los colirios deben prepararse, como norma general, al pH fisiológico.

Conviene saber que si por otras razones, que se comentan más adelante, se utilizan soluciones de pH distinto al fisiológico, el poder tanto que poseen las lágrimas (debido al ácido carbónico, los ácidos orgánicos débiles y las proteínas) es suficiente para neutralizar, con relativa rapidez, soluciones en un margen amplio de pH (3,5-10,5) siempre que no se encuentren tamponadas. Ello es debido a que el volumen instilado es siempre pequeño (0,05-0,1 mL) y la secreción lacrimal inducida al valor de pH de las lágrimas. Cuanto más alejado se encuentre el pH del colirio del valor fisiológico más tiempo será necesario para la neutralización. Fármacos que se administran a pH muy ácidos, como el tartrato ácido de adrenalina, provocan dolor inmediato a su aplicación y éste persiste hasta que el volumen de lágrimas secretado ha sido suficiente para alcalizar la neutralización.

La utilización de soluciones tamponadas permite competir con el poder tampón de las lágrimas, pero, en estos casos, si el valor de pH de elección no es muy próximo al fisiológico, deben utilizarse mezclas de bajo poder tampón.

- *Estabilidad química.* La mayoría de los medicamentos que se administran en colirios son sales de ácidos fuertes y bases débiles, de modo que son más estables a valores bajos de pH (3 a 5). La preparación de sus

CUADRO 6.10
Soluciones tampón para colirios y lavados oculares

pH	ÁCIDO BORICO 0,2 M (ml)	BÓRAX 0,2 M (ml)	GRAMOS DE CLORURO SÓDICO A ADICIONAR A 100 ml DE SOLUCIÓN TAMPÓN
6,77	97	3	0,22
7,09	94	6	0,22
7,36	90	10	0,22
7,60	85	15	0,23
7,78	80	20	0,24
7,94	75	25	0,24
8,08	70	30	0,25
8,20	65	35	0,26
8,41	55	45	0,26
8,60	45	55	0,27
8,69	40	60	0,27
8,84	30	70	0,28
8,98	20	80	0,29
9,11	10	90	0,30

- Inocuidad frente al ojo sin que provoque dolor e irritación importantes.
- Compatibilidad con los principios activos y otros componentes del colirio.
- Estabilidad en las condiciones de esterilización y durante su conservación.
- La concentración requerida será baja y ésta deberá encontrarse lejos de su valor de solubilidad para evitar que se formen cristales a bajas temperaturas.

Ninguno de los conservantes posee todas estas propiedades, por lo que su elección requiere un estudio cuidadoso.

Las farmacopeas recomiendan, sobre todo, cloruro de benzalconio (0,01% m/v), nitrato o acetato de fenilmercurio (0,002% m/v), clorobutanol (0,5% m/v), acetato de clorhexidina (0,01% m/v), alcohol feniletílico (0,5% m/v).

Otros que también se han utilizado son thiomersal, p-hidroxibenzoatos, clorocresol y cetrimida. Algunos son muy activos pero su elevado poder irritante impide considerarlos como de uso general.

- **Antioxidantes.** Se requieren cuando se manejan principios activos fácilmente degradables por oxidación. El más empleado es el metabisulfito sódico. Debido a su elevado poder reductor, la oxidación, si se produce, le afecta preferentemente protegiendo así al medicamento. Su acción protectora puede mejorarse sustituyendo el aire del envase por un gas inerte. Sin embargo, presenta diversos problemas que se relacionan con la posibilidad de incremento o reduc-

ción de la actividad de algunos antibacterianos y su incompatibilidad con materiales propios del envase.

Agentes secuestrantes como el edetato disódico se utilizan solos o combinados con agentes reductores para mejorar la estabilidad de algunos colirios.

- **Viscosizantes.** Las gotas oftálmicas contienen frecuentemente agentes viscosizantes para prolongar el contacto con el ojo y mejorar así la respuesta terapéutica.

La instilación de una gota (~50 µL) de un fluido acuoso en el saco conjuntival (cuya capacidad normal oscila entre 7 y 10 µL) provoca el desbordamiento inmediato sobre los párpados y a través del sistema de drenaje a las fosas nasales. Una gran parte del medicamento desaparece en escasos segundos y la totalidad del mismo en unos 10 a 20 minutos. Mediante la utilización de viscosizantes se consigue retener un volumen de líquido algo superior (25-30 µL) y retardar su drenaje.

Con este fin se utilizan polímeros que, además de poseer otras propiedades exigibles a todo coadyuvante, deben ser fácilmente esterilizables, sus soluciones tienen que filtrarse con facilidad y su índice de refracción debe ser adecuado para la correcta visión.

De entre los derivados celulósicos, el más empleado es la hidroxipropilmetilcelulosa, que proporciona soluciones transparentes por filtración. Por su parte, la metilcelulosa presenta el inconveniente de formar precipitados cuando se somete a esterilización por calor, y no es demasiado fácil redispersar el coágulo formado por agitación. El alcohol polivinílico también es muy utilizado. Recientemente se ha propuesto el uso de polímeros dotados de propiedades bioadhesivas, entre los que se encuentran el ácido poliacrílico y el Carbopol® 941.

B) Elaboración de las gotas oftálmicas

Pueden prepararse como *disoluciones*, como *suspensiones* o en forma de *polvo estéril* que se acompaña del vehículo líquido, también estéril, para la preparación extemporánea.

1. Disoluciones acuosas

Son más frecuentes y su elaboración incluye la preparación de la disolución, la clarificación y el llenado y esterilización.

- **Preparación de la disolución.** El vehículo se prepara antes de la adición del principio activo; en él se incorporan los conservantes antimicrobianos. Una vez disueltos éstos, se adicionan otros correctores, como antioxidantes y

que se podrían producir modificaciones en las características de los coloides protectores y crecimiento de cristales. Se deben utilizar los componentes previamente esterilizados, así como los envases y proceder a la elaboración y envasado en ambiente aséptico.

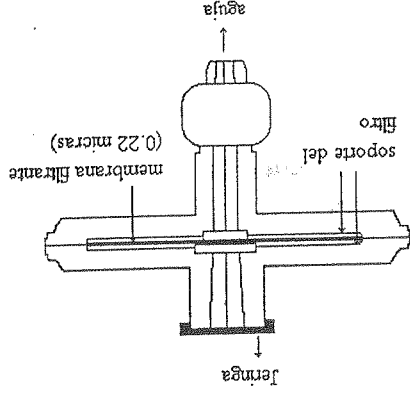


FIGURA 6.2. Sistema Millipore adaptable a jeringas para la esterilización por filtración.

C) Recipientes para gotas oftálmicas

Las gotas oftálmicas se suministran en recipientes unidos o multidosis fabricados en material plástico o vidrio. Algunos componentes del envase pueden estar elaborados con materiales elastómeros (tapones de frascos, téninas dosificadoras). Todos ellos deben cumplir las exigencias particulares establecidas y descritas en las farmacopeas oficiales.

1. Frascos de plástico

En la actualidad un elevado porcentaje de gotas oftálmicas se suministra en botellas de plástico que llevan incorporado el sistema de goteo o cuentagotas en la misma boca del frasco. Se elaboran normalmente en polietileno de baja densidad y son flexibles. Permiten la administración de las gotas mediante la presión del

frasco. La esterilización por calor produce generalmente alteraciones en el plástico, por lo que deben utilizarse para su esterilización otros métodos, como las radiaciones ionizantes, antes de proceder al envasado. Este ha de realizarse con la solu-

reguladores de pH. De este modo se garantiza que la sustancia activa se disuelva en un vehículo formulado para mantener su estabilidad. El pH de las soluciones no tamponadas debe ajustarse después de la incorporación del principio activo, justo antes del enrase final.

— **Clarificación.** Para evitar la presencia de partículas se requiere la clarificación mediante filtración. Para ello se pueden utilizar filtros de vidrio, aunque es preferible el empleo de filtros de membrana, que no ceden partículas al filtrado. El tamaño de poro medio adecuado es de 0,8 μm (0,45-1,2 μm). Para la filtración de pequeñas cantidades, es conveniente utilizar los dispositivos filtrantes que se acoplan a una jeringa hipodérmica. La solución clarificada se recoge en los recipientes siempre que la esterilización deba practicarse por calor en el envase definitivo.

— **Esterilización.** Se realizará por un método adecuado para preservar la estabilidad del preparado. Puede realizarse mediante:

- Calentamiento en autoclave cuando el medicamento es suficientemente estable. Pueden seleccionarse convenientemente la temperatura y el tiempo de tratamiento (115 °C-30 minutos o 121 °C-15 minutos).
- Calentamiento a temperatura inferior en presencia de bactericidas. Cuando los medicamentos se degradan por el tratamiento en el autoclave se pueden mantener a 98-100 °C durante 30 minutos para la esterilización.
- Filtración. El tamaño de poro recomendado es de 0,22 μm con el fin de asegurar la retención de los microorganismos más pequeños.

Los procedimientos de esterilización por calor poseen la ventaja de que las gotas oftálmicas se esterilizan en su envase definitivo. La esterilización por filtración requiere el empleo de una técnica aséptica estricta que permita la transferencia de la solución filtrada al envase, que habrá sido esterilizado previamente, y el cierre del mismo en ausencia de microorganismos. Se realizará en recipientes asépticos de flujo de aire laminar. Del mismo modo que la filtración clarificante, la esterilizante de pequeños volúmenes puede realizarse mediante sistemas acoplados a una jeringa (figura 6.2).

2. Suspensiones acuosas

Las suspensiones acuosas presentan exigencias particulares, además de las propias a las gotas oftálmicas en solución.

Así, es estrictamente necesario utilizar sólidos micronizados. Deben incorporarse viscosizantes como estabilizadores de la sedimentación y también para evitar en lo posible el crecimiento de cristales durante el almacenamiento. Pueden llevar tensioactivos para facilitar la dispersión. La esterilización por calor de las suspensiones oftálmicas terminadas no se puede practicar en la mayoría de los casos, ya

ción o la suspensión ya esterilizada y en recintos que permitan garantizar las condiciones de asepsia de la operación.

Otros inconvenientes de los plásticos son la permeabilidad a los gases y al vapor de agua, la absorción de algunos componentes imprescindibles en el preparado y la posibilidad de cesión al contenido líquido de algún componente del envase (plasticantes, antioxidantes, etc.).

2. Frascos de vidrio

Los envases tradicionales son pequeños frascos de vidrio con un tapón provisto del dispositivo cuentagotas con tetina elaborada en material elástico.

El vidrio debe ser de color topacio (protección frente a la luz) y preferentemente neutro, en particular el del tubo cuentagotas, ya que la solución en su interior está expuesta al contacto con una mayor superficie de vidrio por unidad de volumen de líquido que la solución en el resto del frasco.

La tetina de silicona es preferible a otros cauchos y presenta menos tendencia a los intercambios (cesión, absorción) con el contenido líquido.

D) Ensayos

Para comprobar que las gotas oftálmicas responden a las características que se les exigen, las farmacopeas incluyen los correspondientes ensayos.

- *Esterilidad*. Los colirios, así como los dispositivos de aplicación que se presentan separados, deben satisfacer el ensayo de esterilidad para el que se utilizan los métodos microbiológicos que se especifican.
- *Transparencia*. Cuando se trata de soluciones, las gotas oftálmicas deben ser transparentes (ausencia de partículas contaminantes).
- *Tamaño de partícula*. Cuando se trata de suspensiones, las gotas oftálmicas deben someterse a un examen microscópico con el fin de comprobar que el tamaño de la mayoría de las partículas es inferior a 25 μm .
- Los controles en relación con la presión osmótica y el pH han sido estudiados en el capítulo de inyectables.

E) Conservación y etiquetado

Las gotas utilizadas en cirugía ocular o en el tratamiento de ojos que presentan lesiones importantes, deben presentarse en envases de dosis única. No deben contener conservantes.

Si el recipiente, en razón de su tamaño, no puede llevar etiqueta, deberá marcarse para que sea fácil identificar su contenido y la concentración de principio activo. El cartón externo debe indicar la denominación y la composición detallada.

Para la utilización sobre el ojo intacto, se utilizan envases multidosis cuyo volumen debe ser, como máximo, de 10 mL.

La etiqueta debe indicar el período de validez para la utilización contado a partir de la apertura del recipiente. Éste será de una semana o hasta un mes como máximo. También tiene que constar, además de la denominación, la concentración de los agentes antimicrobianos y otras sustancias añadidas a la preparación.

6.3.2. Pomadas oftálmicas

Las pomadas oftálmicas se utilizan en sustitución de las gotas cuando se desea prolongar el tiempo de contacto del principio activo con el ojo. Los excipientes utilizados en su preparación deben estar *exentos de propiedades irritantes* para la conjuntiva.

Pueden ser *pomadas grasas*, que se preparan generalmente con excipientes como la vaselina, que se mezcla en proporción conveniente con la parafina líquida. También pueden intervenir la lanolina o alcoholes de lana. La presencia de estos últimos permite incorporar agua y obtener *pomadas emulsión W/O*.

En ocasiones puede tratarse de *pomadas hidrosolubles* o *hidrogeles*, que se preparan con sustancias poliméricas a la concentración conveniente para obtener la consistencia de gel. Entre ellos cabe citar la metilcelulosa y el Carbopol® 934.

Pueden contener, además de la sustancia activa, estabilizadores y conservantes de distinto tipo.

Deben cumplir una serie de requisitos establecidos claramente en todas las Farmacopeas y formularios:

- Han de ser estériles, por lo que sus componentes, el método de elaboración y el envase utilizado han de garantizar la consecución de este requisito que tiene que perdurar hasta el momento de su utilización. Para su comprobación debe realizarse el ensayo de esterilidad correspondiente.
- Cuando contienen partículas sólidas en suspensión, el tamaño de las mismas debe encontrarse dentro de límites bien definidos. Ello se debe obviamente a que la córnea es muy sensible, capaz de detectar partículas de tamaño superior a 10 μm . Además de las molestias, podrían producir irritaciones y lesiones oculares severas. El ensayo se realiza por observación al microscopio. Los detalles del mismo se describen en la Farmacopea Europea.

6.3.3. Lociones oftálmicas o baños oculares

Los llamados “baños oculares” se utilizan, generalmente, en tratamientos de primeros auxilios, cuando se trata de lavar o eliminar, por arrastre, sustancias extra-

6.4. Gotas nasales y óticas

Desde un punto de vista tecnológico, la elaboración de estas formas no introduce aspectos diferentes a los ya estudiados en otras formas líquidas. Sin embargo, conviene puntualizar algunos aspectos específicos relacionados con su formulación. Las *gotas nasales* deben formularse de modo tal que su instilación no lesione la integridad del epitelio nasal; ha de permitir que la función secretora y la función ciliar se realicen con normalidad. Las características que, en este sentido, deben reunir se pueden resumir en las siguientes:

- Deben ser isosmóticas o ligeramente hipertónicas, ya que se ha demostrado que las soluciones hipotónicas son perjudiciales para el epitelio nasal.
- Deben prepararse a pH entre 6,5 y 8,3, ya que parece ser éste el ámbito en el cual el movimiento ciliar no se ve afectado de modo importante. Valores bajos de pH pueden inducir parálisis del movimiento ciliar.
- La utilización de mezclas tampón bórico-boratos no es aconsejable porque poseen cierta toxicidad sobre los cilios de la mucosa y por la posibilidad de que se produzca una absorción sistémica importante por esta vía.
- Los coadyuvantes viscosizantes son interesantes porque permiten prolongar el tiempo de permanencia del preparado en el lugar de aplicación, pero conviene saber que, aunque en general carecen de acciones tóxicas, pueden frenar el movimiento ciliar. La disminución de la actividad ciliar que se observa al administrar soluciones acuosas adiciones de viscosizantes (metilcelulosa, carbopol, etc.) se restablece poco después de su aplicación. No ocurre lo mismo cuando se utilizan soluciones oleosas, por lo que estas últimas están en desuso.

Las *gotas óticas* se utilizan fundamentalmente para tratar determinadas afecciones a nivel del conducto auditivo externo. La constitución anatomofisiológica de la zona es similar a la de la piel. Así, la formulación de estos preparados debe plantearse de acuerdo con los mismos principios que los utilizados en preparados dermatológicos. Hay que tener en cuenta que si el oído presenta alguna lesión física o supuración, que ocasione la pérdida de continuidad del tejido, existe el riesgo de absorción sistémica del medicamento administrado. Los vehículos habitualmente utilizados en la elaboración de gotas óticas son la glicerina, el propilenglicol y otros glícolos. También pueden utilizarse vehículos acuosos adicionales de viscosizantes. Cuando por necesidades del tratamiento sea conveniente utilizar preparados de consistencia semisólida, se pueden utilizar las pomadas elaboradas a base de mezclas vaselina-lanolina y sus derivados.

Se trata de soluciones acuosas estériles que pueden contener antisépticos. Deben ser isosmóticas con las lágrimas, ya que, si se comparan con las gotas oftálmicas, los baños oculares producen una mayor dilución del fluido lacrimal y, por tanto, su aplicación podrá producir molestias más acusadas. La esterilidad es otro requisito importante, ya que generalmente se aplican sobre ojos dañados y más sensibles a infecciones.

Las lentes de contacto se fabrican a partir de materiales poliméricos; algunos son de carácter hidrófobo (lentes rígidas), aunque, en la actualidad, la gran mayoría son de carácter hidrófilo (lentes blandas).

A diferencia de las gotas oftálmicas, las soluciones para lentes de contacto se utilizan a diario y durante años. Por ello sus características deben ser especialmente suaves.

Las lentes blandas, al igual que muchos materiales plásticos, muestran tendencia a absorber sustancias de las soluciones. Algunos medicamentos administrados en colirios pueden ser retenidos en ellas de modo que su actividad puede verse reducida. Asimismo, pueden ser retenidos los conservantes de las soluciones humectantes y de conservación, incrementándose la concentración en la lente hasta valores que ocasionen efectos irritantes. Por ello las soluciones preparadas para la limpieza y conservación de las lentes rígidas, que contienen concentraciones mayores de antimicrobianos, no tienen que ser utilizadas para las lentes blandas. Para la limpieza de las lentes (eliminación de depósitos) se emplean soluciones que contienen tensioactivos no iónicos o anfóteros. Para la eliminación de los microorganismos se emplean derivados de amonio cuaternario o sistemas oxidantes que liberan peróxido de hidrógeno. Generalmente las soluciones de mantenimiento contienen los dos tipos de sustancias (detergentes y antimicrobianos).

Para el enjuague se utilizan soluciones estériles de cloruro sódico preparadas a la concentración isosmótica con las lágrimas (0,9% m/v). Las soluciones humectantes son empleadas sobre todo con lentes rígidas que, por su carácter hidrófobo, no se humectan bien con las lágrimas, por lo que su aplicación puede resultar incómoda. Para su preparación se utilizan polímeros hidrófilos, los más utilizados de los cuales son la hidroxipropilmetilcelulosa y el alcohol polivinílico. Suelen denominarse “lágrimas artificiales” porque complementan o sustituyen la acción humectante y lubricante que ejercen las lágrimas auténticas.

Bibliografía

- “Colirios”. En *Farmacopea Europea*. 2.^a ed. 1991.
- Collet, D. M.: “Ointments, pastes and gels”. En Collet, D. M. y Aulton, M. E. *Pharmaceutical Practice*. Churchill Livingstone. Londres, 1990.
- Handbook of Pharmaceutical Excipients*. American Pharmaceutical Association. Washington, 1986.
- Ison, B. y Lazarus, J.: “Semisolidos”. En Lachman, L., Lieberman, H. A. y Kanig, J. L.: *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Lea & Febiger. Filadelfia, 1986.
- Le Hir, A.: “Vía percutánea”. En *Farmacia Galénica*. Masson, S.A. Barcelona, 1995.
- “Pomadas”. En *Farmacopea Europea*. 2.^a ed. 1991.

7

Correctivos y colorantes

Uno de los objetivos de la formulación es producir medicamentos seguros y eficaces. Entre los parámetros que influyen sobre esta última propiedad del medicamento se encuentra la observancia por parte del paciente del tratamiento prescrito. En algunas formas farmacéuticas destinadas a la vía oral, como los jarabes y algunos comprimidos, el sabor, el olor y el color de los medicamentos pueden ser determinantes en la administración del preparado. Esto no se aplica sólo en pediatría o en pacientes de edad, sino que también en pacientes adultos de mediana edad los parámetros de los sentidos pueden determinar la eficacia del preparado.

Es sabido que la aceptación de una preparación farmacéutica por parte del paciente puede aumentar si tiene un sabor, olor y color agradables. Un mal gusto puede dar lugar a náuseas y vómitos y llevar al rechazo parcial o total de la posología indicada. Además, un sabor y aspecto agradables pueden animar al paciente a continuar el tratamiento y a cumplir la indicación posológica. Dentro de este contexto, el color de la preparación también ejerce un efecto psicológico importante que puede potenciar el éxito terapéutico del medicamento. Por ello, es normal el uso de agentes correctivos del sabor y del olor para enmascarar sabores desagradables y hacer los medicamentos más aceptables.

El problema no es pequeño, porque de la aceptación del paciente depende el cumplimiento o no de la terapia marcada para la curación de la patología diagnosticada. La asociación de un color con un aroma también puede ir en esta dirección.

7.1. Correctivos

Algunos tipos de moléculas del medio ambiente actúan como estímulos específicos de los dos sistemas sensoriales de exteroquimiorrecepción: el olfatorio, que

La sensación deliciosa es diferente y se debe a la presencia de aminoácidos libres (especialmente glutamato monosódico) y de algunos 5-ribonucleótidos del material ingerido. En solución acuosa simple, estos correctivos no producen sensaciones agradables, pero las aumentan y potencian cuando se añaden a la formulación dentro de ciertos límites.

Para que la percepción del sabor sea adecuada, no hay que olvidar la aportación de otras modalidades sensoriales, como son la temperatura y las sensaciones táctiles producidas por el material ingerido. También influyen en la sensación gustativa las circunstancias que rodean a la persona, las costumbres y su estado emocional. Además, un gran porcentaje de lo que se llama gusto o sabor es en realidad olfato, por lo que el material ingerido por la boca emite olores que van hacia la nariz. Los sentidos químicos como el gusto y el olor son distintos anatómicamente, tienen diferentes características funcionales, pero contribuyen a una única información.

A) Gusto

Los receptores del gusto son las células gustativas, que están en el interior de las papilas del mismo nombre (papilas caliciformes, foliáceas y fungiformes), localizadas principalmente en la lengua; también suelen hallarse en el velo del paladar duro, en los pilares anteriores del velo del paladar, en las amígdalas, en la pared posterior de la faringe, en la entrada del esófago y en la mucosa de las mejillas.

En la lengua, las papilas fungiformes son estructuras con forma de champiñón que contienen una media de 1,8 terminaciones gustativas. Las papilas foliáceas aparecen como pliegues en las márgenes posteriores laterales de la lengua y contienen una media de 120 terminaciones por papila. En el caso de las papilas caliciformes, estas están dispuestas en forma de "V" en la parte dorsal posterior de la lengua. Los pelos o receptores gustativos de estas células han de estar constantemente bañados por saliva y por otros fluidos para que pueda producirse la sensación gustativa. La distribución tónica en la lengua de las distintas sensibilidades gustativas se da en la figura 17.1. La innervación sensorial es asumida por dos nervios, la cuerda del timpano (rama VII par craneal), que llega a la lengua junto con el nervio lingual (rama V par craneal), y por el nervio glossofaríngeo (rama IX par craneal). Estas neuronas llevan la información del estímulo gustativo al sistema nervioso central.

B) Olfato

El sabor no sólo es consecuencia del sentido del gusto, sino también de una serie de sensaciones añadidas, desencadenadas por factores externos a través del olfato (aroma, perfume). Esta sensación compleja es debida al desprendimiento de moléculas olorosas, que en la espiración alcanzan la hendidura olfatoria. El sentido del olfato tiene un papel psíquico y psicológico muy importante, de manera que algunas reacciones afectivas pueden ser desencadenadas o inhibidas por los

permite percibir moléculas que están en el aire, y el gustativo, que detecta moléculas de los materiales ingeridos. Dichas moléculas son detectadas por los orgánismos vivos, merced a receptores diferenciados que constituyen el primer eslabón de ambas vías sensoriales.

Existen mecanismos muy complejos involucrados en la apreciación del sabor. Las papilas gustativas de la lengua son sensibles a un número reducido de sabores básicos, aunque su respuesta puede ser modificada por factores adicionales como la temperatura, la naturaleza física y determinadas características especiales del material ingerido (ejemplo: la asringencia y el picante). Además, como muchos sabores son olorosos, el cerebro recibe impulsos adicionales desde receptores localizados en la nariz que están coordinados con el estímulo gustativo para producir la sensación compleja conocida como el sabor de una sustancia.

7.1.1. Sabor y olor

Los sabores fundamentales que distingue el paladar son cuatro: salado, dulce, amargo y ácido. Los japoneses añaden un quinto sabor conocido como "umami" (delicioso en japonés). Todas las demás sensaciones gustativas son percepciones que resultan de la fusión de los sabores fundamentales.

El sabor dulce puede ser producido por un buen número de moléculas; la mayor parte de orgánicas (azúcares, aldehídos, glicoles, cetonas, amidas, ésteres, aminoácidos, etc.), que tienen en común dos radicales próximos, uno aceptor y otro dador de protones. La unión de la molécula al receptor se cree que es por puentes de hidrógeno. La sacarosa (azúcar común) se considera como el prototipo que produce el sabor dulce. Sin embargo, la intensidad de la sensación dulce varía según la molécula: si a la sacarosa se le adjunta un índice edulcorante de 1, la fructosa tendería 1,2, la maltosa 0,5 y la lactosa 0,3. El sabor amargo se produce por moléculas orgánicas, especialmente alcaloides (quinina, estricina, nicotina, etc.), siendo la quinina la del estímulo tipo y a la que se da un índice de amargor 1. La estricina tiene un índice 3,1, la nicotina 1,5 y la atropina 0,13. El sabor salado típico lo da el cloruro sódico (sal común), al que se le adjudica un índice de sabor 1. Otras sales ionizadas dan también sabor salado en distinto grado, así el cloruro potásico da 0,6. Parece ser que el estímulo salado se debe a la presencia de cationes en solución y especialmente iones sodio. El sabor ácido se debe a los ácidos, siendo el protón el que actúa sobre los receptores gustativos. El estímulo típico es el del ácido clorhídrico, al que se da un índice de sabor 1. Los ácidos orgánicos tienen índices de sabor relativos más bajos, así 0,6 para el ácido acético y 0,5 para el ácido cítrico.

La concentración umbral para el estímulo para los distintos sabores: es 10 μM para el cloruro sódico y la sacarosa, 9 μM para el ácido clorhídrico y sólo 8 μM para los amargos.

Además, hay sustancias que tienen un doble efecto: en el tiempo, como la sacarina, que puede dejar una sensación amarga residual, o según su localización en la lengua, ya que dan sensación de dulce en la punta y amargo en la parte posterior.

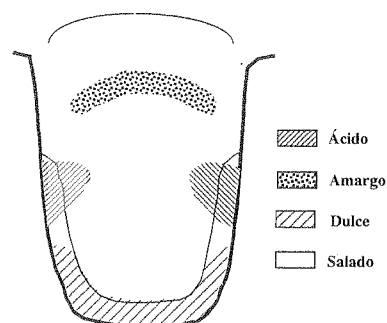


FIGURA 7.1. Distribución de las sensaciones gustativas en la lengua.

olores. Así, puede estimular la apetencia o inhibirla si percibe olores agradables o desagradables, respectivamente.

El campo olfatorio nasal es una zona pequeña de 2 a 4 cm² de epitelio, localizado en el ápice de la cavidad nasal. Contiene aproximadamente 10⁷ receptores, que son células nerviosas bipolares (es decir, células sensoriales y primera neurona de un nervio olfatorio). Estas fibras dan lugar al nervio olfatorio, que transmite la información a los centros olfatorios primarios, situados en el bulbo olfatorio.

No está claro el mecanismo de acción por el cual las moléculas olorosas actúan sobre las células sensoriales olfatorias. Lo único seguro es que las sustancias que se evaporan pueden ser olidas por el hombre. Éstas han de ser simultáneamente hidrosolubles y liposolubles. Para desencadenar una sensación se supone que es necesario sobrepasar un valor umbral de 10-15 moléculas por ml de aire. Existen unos 30.000 olores distintos en la atmósfera, de los cuales el hombre es capaz de percibir 10.000 y de diferenciar unos 200.

C) Sistema somatosensorio

Además de la información aportada por los sentidos del gusto y del olfato, hay otros receptores en la cavidad bucal que responden al tacto y a la temperatura. La información recogida por estos receptores es conducida al cerebro por el nervio glossofaríngeo y el trigémino. Estos receptores parecen ser los responsables de las respuestas o sensaciones refrescantes producidas por algunos correctivos como el mentol.

7.1.2. Principios generales de la corrección del sabor y del olor

La aceptación de un determinado sabor está influido por la edad. En general, los niños prefieren preparaciones dulces con sabor a fruta; los adultos, gustos más

ácidos, mientras que los ancianos encuentran más agradables los sabores a menta o vino. Por otra parte, el valor de umbral en el que los individuos detectan y tienen sensaciones (agradables o no) es distinto para un determinado sabor. En algunos casos hay una ceguera total a ciertos sabores. Además, la respuesta puede no ser la misma en estado de salud o enfermedad, y un sabor aceptado por un tiempo puede llegar a ser censurado si el tratamiento es prolongado. Por otro lado, la ingestión de determinados medicamentos o diferentes procesos patológicos pueden influir en el tipo y calidad de la sensación.

Lo ideal sería enmascarar totalmente el sabor desagradable del medicamento. Para ello se puede utilizar un único correctivo o, más comúnmente, la combinación de varios que tengan un efecto sinérgico enmascarador del sabor inicial de la preparación. Para seleccionar el o los correctivos de una formulación hay que probarla e intentar reconocer sus posibles reminiscencias de sabores agradables. Otra posibilidad es utilizar mezclas de varios correctivos, lo que puede mejorar mucho el sabor del medicamento, y que resulta más efectivo que añadir un exceso de un excipiente potente pero no relacionado.

Entre los sabores básicos, es el amargo el que hay que enmascarar con más frecuencia y aquel con el que es más difícil hacerlo. Algunos principios activos amargos dejan un regusto persistente y muy desagradable que, ocasionalmente, se puede encubrir con:

- Correctivos que produzcan sabores persistentes, como el chocolate o el melocotón.
- Correctivos que ejerzan una cierta acción anestésica local en las papilas gustativas, como el mentol, el anís y el aceite pipermin.
- Correctivos que reduzcan el amargor, como el cloruro sódico y el ácido cítrico, por ejemplo.
- Asociación de sabores cítricos y menta.
- Asociación con correctivos que están relacionados con el sabor amargo, como los aceites esenciales de naranja o de genciana.

En el caso de principios activos salados se recomienda la utilización de edulcorantes y aromatizantes tales como los sabores a caramelo, canela o regaliz. Para cubrir principios activos ácidos se puede recurrir a la asociación sinérgica entre aromatizantes a base de frutas y ácido cítrico.

Además, en algunos casos ciertos sabores están asociados con algún tipo de medicamentos. Así, por ejemplo, estaría la asociación del aroma pipermin a los antiácidos utilizados para el tratamiento de la dispepsia.

Finalmente, también existen métodos especializados que permiten enmascarar sabores desagradables. Entre ellos destacan:

- Formular el medicamento como un dulce o caramelo. Esto se ha propuesto para formular la ametocaína para anestesiarse la garganta antes de una broncoscopia.

activos, sino que también aumenta la viscosidad de la preparación y puede garantizar la conservación del medicamento. Otra posibilidad es la utilización de un mucoílago (preparado desde un éter de celulosa o un alginato) que contenga un edulcorante artificial. Estos materiales viscosos confieren al producto mejor sensación de boca. En algunos tipos de formas sólidas (comprimidos mastigables, efervescentes, etc.) se prefiere utilizar en la formulación excipientes de compresión directa, que actúen como diluyentes y que den una sensación agradable (sorbitol, xilitol), junto a pequeñas cantidades de correctivos de alto poder edulcorante. En general, para obtener una buena cobertura edulcorante se recomienda proceder de la siguiente forma:

- Emplear, primero, correctivos de bajo poder edulcorante como la sacarosa o el sorbitol. Las texturas más viscosas favorecen el efecto enmascarador del sabor amargo.
- Completar el proceso con correctivos de alto y medio poder edulcorante, como la sacarina y el ciclamato. Estos tienen el inconveniente del sabor residual, amargo metálico en el primero y ligeramente metálico en el segundo.

En esta segunda etapa, se recomienda también utilizar mezclas de dos correctivos de alto poder edulcorante, ya que las combinaciones sinérgicas de edulcorantes intensos (por ejemplo: aspartamo y sacarina) permiten disminuir las sensaciones desagradables residuales y la cantidad total que se va a utilizar. De todas formas, hay que recordar que los edulcorantes fuertes no sustituyen las características básicas de textura o conservadoras de la sacarosa si ésta se elimina de la formulación.

Además, el uso prolongado de medicamentos líquidos orales con sacarosa u otros azúcares simples incrementa la incidencia de caries dentales y, en las preparaciones pediátricas para terapias largas, se recomienda utilizar edulcorantes no cariogénicos. Por otro lado, los edulcorantes que aumentan la concentración de glucosa en sangre o que incrementan la ingesta de calorías no han de incluirse en formulaciones para diabéticos o pacientes con dietas restrictivas, respectivamente.

A continuación se describen brevemente algunos de los edulcorantes más utilizados en la formulación de medicamentos destinados a la vía oral. El cuadro 7.1 muestra algunas de las características de estos correctivos y la figura 7.2 recoge las estructuras químicas de algunos edulcorantes fuertes.

A) Aspartamo

Es un polvo blanco, cristalino y poco soluble en agua (1 % en el punto isoeléctrico a pH 5,2), aunque se puede aumentar con la temperatura y a pH ácidos. En solución acuosa se degrada rápidamente por hidrólisis y su estabilidad es máxima a pH 4-5. En solución acuosa, la estabilidad se puede aumentar añadiendo polie-

- Usar un derivado del principio activo insoluble, que tendrá mucho menos sabor. Es el caso del cloranfenicol, en el que se ha propuesto utilizar los ésteres cinamato o palmitato.
 - Usar granulados o comprimidos efervescentes. Estas mezclas pueden contener distintos edulcorantes y aromatizantes que enmascaren el sabor desagradable del principio activo.
- En todos los casos, los controles de sabor y olor de la formulación se realizarán en la preparación completa, ya que otros ingredientes, como los conservantes antimicrobianos, pueden modificar el sabor inicial del principio activo. Además, los correctivos seleccionados han de ser atóxicos, solubles, estables y compatibles con el resto de los componentes de la formulación.

7.1.3. Edulcorantes

Los edulcorantes son aquellas sustancias naturales o sintéticas capaces de transmitir un sabor similar al de la sacarosa. Pertenecen al grupo de los correctivos saborizantes y son los más empleados para enmascarar sabores amargos y salados en la formulación de medicamentos.

La comparación de los edulcorantes se realiza mediante el poder edulcorante. Se considera poder edulcorante de una sustancia a los gramos de sacarosa que se han de disolver en agua para obtener un líquido de igual sabor que el de la disolución de un gramo del edulcorante en el mismo volumen. Esta intensidad o poder relativo de los edulcorantes respecto a la sacarosa depende de su concentración, temperatura en el momento del ensayo, pH de la solución, y del sabor, aroma y textura del material. En función de este parámetro los edulcorantes se pueden clasificar en:

- Edulcorantes de bajo poder edulcorante, como el sorbitol, el manitol y la glicicina.
 - Edulcorantes de poder edulcorante alto o medio, como los ciclamatos, la glicirricina, la sacarina y el aspartamo.
- Estos correctivos también se pueden dividir en dos grupos por su valor calórico:
- Edulcorantes no nutritivos: sustancias con menos del 2% del valor calórico del azúcar por equivalente de capacidad edulcorante.
 - Edulcorantes nutritivos: con más del 2% del valor calórico de la sacarosa por equivalente de capacidad edulcorante.

Cuando se quiere edulcorar una preparación líquida destinada a la vía oral, se recomienda utilizar en primer lugar sacarosa en solución saturada (jarabe simple), que no sólo enmascara el amargor y las características salinas de algunos principios

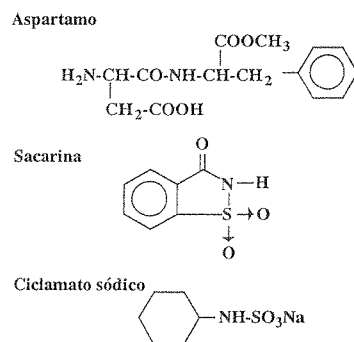


FIGURA 7.2. Fórmulas de edulcorantes sintéticos.

tilenglicol 400 o utilizando ciclodextrinas. Resulta incompatible con fosfato cálcico y con estearato de magnesio. Se obtiene por vía química o enzimática, por la unión entre los aminoácidos L-fenilalanina (o su derivado éster metílico) y el ácido aspártico. Por vía química se obtiene el α -aspartamo (dulce) y el β -aspartamo (no dulce), con lo que la forma α ha de separarse y purificarse. Por vía enzimática se obtiene únicamente la forma dulce. Se recomienda evitar su uso por pacientes con fenilketonuria, y la WHO ha establecido una ingesta diaria aceptable (IDA) de 40 mg/kg peso corporal.

CUADRO 7.1
Características de algunos edulcorantes

EDULCORANTE	PODER EDULCORANTE	NÚMERO E	FARMACOPEAS ²
Acesulfame potásico	180-200	E-950	—
Aspartamo	180-200	E-951	FF, USP
Ciclamato sódico ¹	30	E-952	FE, FF
Fructosa	1,2	E-422	FB, FE, FF, FA, FJ USP
Glucosa	0,7		FB, FE, FF, FA, FJ, USP
Glicerina	0,6		FB, FE, FF, Fa, FJ, USP
Maltitol	0,8	E-954	FA, USP
Sacarina	500		FB, FF, USP
Sacarina sódica	300		FB, FE, FF, FA, FJ, USP
Sacarosa	1	E-420	FB, FE, FF, FA, FJ, USP
Sorbitol	0,5-0,6		FB, FE, FF, FA, FJ, USP

¹ Solución diluida al 0,17%.

² Farmacopeas en las que se describe el correctivo edulcorante. FB: Farmacopea Británica; FE: Farmacopea Europea; FF: Farmacopea Francesa; FA: Farmacopea Alemana; FJ: Farmacopea Japonesa; USP: Farmacopea Americana.

B) Fructosa

Es el azúcar simple de mayor capacidad edulcorante. Se usa en comprimidos, jarabes y soluciones como agente aromatizante o edulcorante. Su acción edulcorante se nota antes que con la sacarosa o con la glucosa. Además, potencia los aromas de frutas en comprimidos y jarabes y es capaz de enmascarar los sabores desagradables de vitaminas y minerales. En comprimidos, se suele utilizar fructosa combinada con sorbitol en la relación 3:1, satisfactoria para conseguir una mezcla para compresión directa.

Sin embargo, se usará con precaución en pacientes diabéticos, porque se metaboliza en el organismo dando lugar a glucosa.

C) Maltitol

El maltitol se usa en solución como alternativa al jarabe simple en suspensiones orales, pues da soluciones más viscosas. Además, no es cariogénico y tiene bajo poder calórico.

D) Sacarina

En formulaciones destinadas a la vía oral se utiliza en concentraciones entre el 0,02 y el 0,5%. Tiene un sabor muy intenso, con cierto regusto metálico, que en la concentración de uso normal lo puede detectar casi el 25% de la población. La asociación WHO recomienda una IDA (incluyendo los derivados cálcico, potásico y sódico) de 2,5 mg/kg peso corporal. Además, la degradación hidrolítica proporciona productos amargos.

E) Sacarina sódica

Es menos potente que la sacarina, pero deja también una sensación metálica residual más leve que ésta. Se utiliza en comprimidos masticables, pastas de dientes y otras preparaciones para higiene bucal (cuadro 7.2). También se usa en productos para diabéticos y en dietas de adelgazamiento. Si se requiere una preparación viscosa se añade a un mucílago como el alginato (2,5% alginato sódico), el éster de celulosa (1,5% carboximetil celulosa sódica) o el tragacanto (1,5%).

F) Ciclamato sódico

Se usa para aumentar y potenciar sistemas aromáticos. Se suele combinar con otros edulcorantes fuertes. En comparación con la sacarina presenta ciertas ven-

tajas: tiene menor sabor metálico residual y es estable en medio ácido y al calor. Sin embargo, su sabor no se nota inmediatamente y a altas concentraciones (> 0,5%) produce sensaciones amargas. La dosis diaria admisible ha sido establecida por la WHO en 11 mg/kg peso corporal.

CUADRO 7.2
Utilización de la sacarina sódica

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Pasta de dientes	0,1-2-0,3
Solución oral	0,075-0,6
Jarabe	0,04-0,25
Comprimidos masticables	0,2-0,4

G) Sorbitol

Sirve como diluyente en comprimidos masticables y efervescentes por sus características tecnológicas, su sabor ligeramente dulce y sensación refrescante. En preparaciones líquidas se utiliza como vehículo en formulaciones libres de azúcar y como estabilizante de principios activos, vitaminas y suspensiones de antiácidos. En los jarabes previene la cristalización (cuadro 7.3).

CUADRO 7.3
Utilización del sorbitol

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Soluciones orales	20-35
Suspensiones orales	70
Pasta de dientes	20-60
Excipiente en comprimidos	25-90

Se presenta como polvo microcristalino blanco, ligeramente higroscópico y muy soluble en agua. En el comercio, se encuentra como solución (generalmente al 70%) o como excipiente para compresión directa (Neosorb®, Roquette Frères). No aumenta la concentración de azúcar en la sangre y puede ser usado para reemplazar el jarabe simple en formulaciones para diabéticos. Tiene un valor energético de 16,7 J/g (4 cal/g) y es bien tolerado por pacientes diabéticos. Sin embargo, hay que tener en cuenta que en dosis altas puede producir diarreas.

La sacarosa se suele utilizar en solución (jarabe) en concentraciones comprendidas entre el 50 y el 67% p/p, y también en forma pulverulenta como aglutinante o como diluyente y edulcorante en comprimidos masticables. En solución la presencia de componentes ácidos puede provocar su hidrólisis y poner en peligro la estabilidad de la preparación. En farmacia también se utiliza como edulcorante el llamado “azúcar invertido”, que es una mezcla equimolecular de dextrosa y fructosa, obtenida por hidrólisis de la sacarosa en medio ácido. Es más dulce que el jarabe simple, ya que la fructosa tiene más poder edulcorante que la sacarosa.

H) Sacarosa

I) Xilitol

Se utiliza como edulcorante no cariogénico en comprimidos y jarabes. Es un sólido granular blanco sin olor, con un sabor dulce que da una sensación refrescante. Se encuentran en el comercio en forma pulverulenta o granular; esta última es utilizable en compresión directa (Xylisorb®, Roquette Frères). El poder edulcorante es similar al de la sacarosa y su valor energético es pequeño (2,4 kcal/g). El xilitol produce una agradable sensación de frescura en la boca, que es mucho más intensa que la obtenida con otros polioles o azúcares. Esto se debe a la entalpía negativa de disolución del xilitol, y resulta particularmente intensa cuando la preparación se ha aromatizado con menta o clorofila. Además, no está contraindicado para diabéticos, aunque su ingesta excesiva puede producir diarreas.

7.1.4. Aromatizantes

En el campo farmacéutico, los aromatizantes son sustancias y mezclas de productos de origen natural o sintético, simples o compuestos, destinados a ser incorporados a determinados medicamentos para enmascarar o mejorar las características organolépticas de sabor y olor del preparado. Se presentan normalmente en forma de polvos o soluciones líquidas. Los aromatizantes pulverulentos se obtienen por adsorción de un líquido aromatizante en un soporte inerte (sacarosa, maltodextrina, glucosa), por liofilización, por simple mezcla de varios aromatizantes en polvo, por atomización de una solución o suspensión o por microencapsulación. El objetivo final, que justifica su utilización, es dar un sabor agradable a los medicamentos (comprimidos, jarabes, etc.) y facilitar así la administración al paciente de un principio activo de características organolépticas desagradables. Los aromatizantes se someten a controles organolépticos, físicoquímicos y bacteriológicos. En todos los casos, ha de conocerse la naturaleza química de los productos definidos y la composición cualitativa y cuantitativa de las mezclas. Cuando

do al aromatizante se le adicionan colorantes, conservantes u otros aditivos, deberá conocerse la denominación común y concentración de estos productos, así como los disolventes y coadyuvantes que se hayan utilizado. Si el aromatizante contiene uno o varios productos que no figuran en la farmacopea o no están en las listas de materias aromatizantes naturales o artificiales, admitidas o provisionalmente admitidas por el Consejo de Europa, deben efectuarse los ensayos de toxicidad referentes a la naturaleza del producto.

A) Clasificación de los aromatizantes

Los aromatizantes están sometidos a reglamentaciones muy rigurosas, aunque las disposiciones pueden ser diferentes de un país a otro. Sin embargo, se suele coincidir en clasificarlos en tres grandes categorías (cuadro 7.4):

- Productos de origen natural.
- Productos de origen sintético.
- Mezclas o productos reforzados (mezcla de naturales y sintéticos).

Dentro de los aromatizantes se incluyen también los llamados potenciadores del sabor y del aroma. Estos se añaden a las preparaciones para suplementar, potenciar o modificar el sabor y/o aroma original de un producto, sin dar un sabor o aroma característico. En este grupo cabría citar el glutamato monosódico.

CUADRO 7.4
Clasificación de aromatizantes

CATEGORÍA	TIPOS	EJEMPLO
Naturales	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatos • Aromatizantes naturales • Aromatizantes naturales definidos químicamente 	<ul style="list-style-type: none"> • Zumos de frutas, esencias • Aceites esenciales, concentrados de zumos • Mentol natural
Sintéticos	<ul style="list-style-type: none"> • Aromatizantes idénticos a los naturales • Aromatizantes artificiales 	<ul style="list-style-type: none"> • Mentol, citral • Etilvanillina
Mezclas	<ul style="list-style-type: none"> • Composiciones aromatizantes • Aromatizantes reforzados 	<ul style="list-style-type: none"> • Aroma compuesto de frambuesa • Zumo de frambuesa concentrado y reforzado

B) Aromatizantes de origen natural

Dentro de este grupo están los aromatizantes tradicionales, como los aromatos, las materias aromatizantes naturales y las sustancias aromatizantes naturales definidas químicamente. Los aromatos son extractos vegetales o animales a los que

no se ha añadido ninguna sustancia extraña. Las materias aromatizantes naturales son productos complejos, obtenidos exclusivamente por procedimientos físicos (sin utilizar ni disolventes ni soportes) a partir de aromatos. Finalmente, las sustancias aromatizantes naturales son sustancias simples, químicamente definidas, obtenidas por procedimientos de extracción física o química a partir de aromatos o materias aromatizantes naturales y cuya composición química es idéntica a la de las sustancias presentes en el producto original.

En el grupo de aromatizantes de origen natural destacan principalmente los aceites esenciales y los extractos, concentrados y esencias de zumos.

1. Aceites esenciales

El aceite esencial, aceite etéreo o aceite volátil es una mezcla compleja de sustancias volátiles de muy diversa composición química; se presenta en forma de líquido aceitoso y oloroso y se encuentra en diversas plantas. Las sustancias aromáticas vegetales se sintetizan en células excretoras especiales y se extraen de las partes de la planta donde abundan por destilación en corriente de vapor o por extracción mecánica (presión). El aceite esencial puede proceder de la corteza (aceite esencial de casia), de las flores (aceite esencial de jazmín), de las semillas (aceite esencial de anís), de la piel del fruto (aceite esencial de limón), del zumo de la fruta (aceite esencial de naranja), de las hojas (aceite esencial de salvia), de las yemas (aceite esencial de clavo) o de las ramas jóvenes (aceite esencial de valeriana). Todos estos aceites son casi siempre solubles en etanol.

Los aceites esenciales son mezclas de sustancias orgánicas de diversas series químicas (alifáticas, aromáticas, terpénicas, a veces isocíclicas y heterocíclicas) y cada uno posee las características que le confieren sus componentes. Algunos aceites son prácticamente monomoleculares, ya que contienen casi exclusivamente un componente (aceite esencial de menta). Otros son ricos en 2 o 3 moléculas (aceite esencial de clavo). Pero la mayoría son polimoleculares: contienen 3 o 4 moléculas mayoritarias, un cierto número de minoritarias y, en ocasiones, centenares de moléculas en trazas.

Los aceites esenciales obtenidos por el procedimiento físico más adecuado y completos en su composición se pueden definir como "oficinales". Sin embargo, éstos se pueden modificar para obtener derivados que permiten mejorar algunas de las características iniciales. Así, hay también:

- *Aceites esenciales rectificadas*, obtenidos por destilación del aceite esencial oficial.
- *Aceites esenciales concentrados*, obtenidos por eliminación parcial de algunos componentes del material original, principalmente terpenos y sesquiterpenos. En algunos casos, los aceites esenciales oficiales presentan problemas de conservación y desarrollan sabores desagradables. Este es el caso

- de los aceites esenciales de limón y naranja, que pueden dar sabor a mentina. Existe la posibilidad de aumentar la estabilidad eliminando la mayoría de los terpenos y/o sesquiterpenos. Estos aceites esenciales “deterpenados” o “desesquiterpenados” son mucho más potentes en sus características aromáticas, más solubles y tienen mayor estabilidad.
- *Acetates esenciales hidrosolubles e hidrodispersables*, obtenidos del aceite esencial por un procedimiento adecuado para aumentar considerablemente su solubilidad o dispersión en medios acuosos. Se presentan en forma líquida, pastosa o pulverulenta, según la naturaleza del excipiente.
- *Acetates esenciales concretos*, obtenidos principalmente de flores, frescas o secas, por extracción con disolventes orgánicos. Posteriormente se elimina el disolvente y queda el aceite esencial como una masa perfumada de sustancias volátiles mezcladas con ceras, pigmentos, etc.
- *Acetates esenciales absolutos*, obtenidos tras eliminar las ceras, pigmentos y otros compuestos no aromáticos de los aceites esenciales concretos.

2. Extractos, concentrados y esencias de zumos

Todos estos materiales se obtienen de frutas. Muchas veces son débilmente aromáticos, pero sirven para redondear la preparación y añadir las notas aromáticas características.

3. Otros

En este grupo cabe citar las oleoresinas y los extractos sólidos, líquidos y tinturas. Las oleoresinas son materiales viscosos, muy coloreados y solubles en aceites vegetales, que contienen aceite esencial y otros componentes no volátiles de la planta extraídos con disolventes orgánicos.

Los extractos sólidos, líquidos y tinturas se obtienen de productos vegetales por extracción con alcohol o mezclas hidroalcohólicas. Son menos aromáticos que las oleoresinas, bastante solubles en agua y en su composición hay azúcares, alcaloides y taninos.

C) Aromatizantes de origen sintético

Las sustancias aromatizantes sintéticas se suelen dividir en sustancias idénticas a las naturales, químicamente definidas (ejemplo: mentol, vainillina), y en sustancias sintéticas artificiales, químicamente definidas (etil vainillina). En general, estos correctivos sintéticos son los aromatizantes preferidos por el formulador, ya que:

- Tienen una composición definida y más constante.
- Son fáciles de obtener.
- Su coste es menor.
- Presentan una mayor estabilidad.
- Las posibles incompatibilidades con el resto de los componentes de la formulación son más predecibles.

La figura 7.3 presenta las estructuras químicas de ciertos aromatizantes de origen sintético.

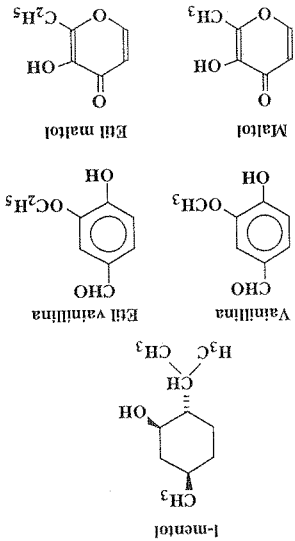


FIGURA 7.3. Estructura química de varios aromatizantes sintéticos.

1. Mentol

Se utiliza como aromatizante de suspensiones, jarabes, comprimidos, pastas de dientes, etc. (cuadro 7.5). Además de características tales como el sabor a pipermint, el l-mentol interacciona directamente con receptores bucales y produce en la boca una sensación fresca o refrescante. En la formulación y preparación de comprimidos, este correctivo se disuelve en etanol (95%) y se pulveriza directamente sobre el granulado o sobre el comprimido terminado.

El l-mentol está ampliamente distribuido en la naturaleza y es el principal componente de los aceites esenciales obtenidos de las especies *Mentha piperita* y *Mentha arvensis*. Normalmente, se utiliza la mezcla racémica, que es sintetizada por dife-

rentes rutas (por ejemplo la hidrogenación del timol). Este correctivo está descrito en las monografías de las farmacopeas británica, alemana, francesa, europea, japonesa y americana.

CUADRO 7.5
Utilización del mentol

USO	CONCENTRACIÓN (%)
Suspensiones orales	0,003
Jarabes	0,005-0,015
Comprimidos	0,2-0,4
Pastas de dientes	0,4
Soluciones de higiene bucal	0,1-2,0
Spray oral	0,3

2. Vainillina

Se presenta en forma de polvo o agujas cristalinas de color crema o blanco y con olor característico a vainilla y sabor dulce. Es utilizado, en concentraciones comprendidas entre un 0,01 y 0,02%, para enmascarar olores y sabores desagradables de algunos principios activos (como la cafeína y algunas vitaminas) formulados en comprimidos, jarabes, soluciones y polvos.

La vainilla de origen natural se presenta como aceite esencial o en vainas procedentes de la *Vanilla planifolia* y la *Vanilla tahitensis*. Industrialmente se prepara desde la lignina o por condensación en medio básico de un exceso de guayacol con ácido glioxílico.

La relación de poder aromatizante entre la vainillina y las vainas naturales es de 400 a 1. Las farmacopeas británica, europea, francesa, alemana y americana tienen una monografía de esta sustancia.

3. Etil vainillina

Su olor y sabor es tres veces más intenso que el de la vainillina. Se utiliza en la formulación de jarabes en una concentración de aproximadamente 0,01%. Su mayor inconveniente es que a concentraciones elevadas confiere a las preparaciones un sabor amargo desagradable. Este aromatizante está descrito en las farmacopeas francesa y americana.

4. Maltol (E-636)

Es un sólido cristalino blanco con un olor y un sabor característicos semejantes al caramelo que potencia las notas dulces de la preparación; permite, así, disminuir el contenido en azúcar o edulcorantes. En soluciones diluidas confiere un sabor a fresa o piña a la preparación. El maltol se sintetiza químicamente por hidrólisis alcalina de sales de estreptomicina o por otros métodos. También se obtiene por extracción desde sus fuentes naturales, como la madera de haya, las agujas de pino y la corteza de alerce joven.

5. Etilmaltol (E-637)

Este derivado del maltol es muy dulce. Su olor y sabor (de 4 a 6 veces más intenso que el del maltol) recuerdan al caramelo. Se utiliza a pequeñas concentraciones, no superiores al 0,004%, para la aromatización de jarabes y proporciona a estas preparaciones un sabor dulce y un olor afrutado.

6. Ácido málico (E-296)

Este correctivo, que proporciona a las preparaciones un aroma de manzana, se utiliza para enmascarar sabores amargos y dar acidez. También sirve como antioxidante, quelante, acidulante y excipiente en mezclas efervescentes. Las fuentes naturales del ácido málico son las manzanas y otros frutos.

D) Aromatizantes mezclas

Dentro de este grupo se encuentran los productos obtenidos mezclando materias aromatizantes de origen diverso, con adición o no de otros excipientes.

1. Materias aromatizantes reforzadas

Son materias aromatizantes naturales en las que el olor y el sabor se potencian por adición, en cantidades limitadas, de sustancias aromatizantes naturales o sintéticas idénticas a las sustancias naturales.

En este grupo se podrían incluir los *aceites esenciales reconstituídos*. Estos reproducen las características del aceite esencial natural y se obtienen mezclando sustancias naturales y sintéticas que intentan reproducir su olor natural.

2. Composiciones aromatizantes

Son mezclas de una o varias sustancias aromatizantes naturales o sintéticas, que pueden ir acompañadas de uno o varios excipientes, como conservantes, colorantes o disolventes. Algunas de estas mezclas llevan también a veces reforzadores del aroma como el glutamato monosódico. Dentro de este grupo destacan los jarabes aromatizados.

Los jarabes aromatizados son preparados de zumos de algunas frutas (fram-buesa, cereza) o de extractos de frutos cítricos (limón y naranja). Estos jarabes se utilizan especialmente en la elaboración de preparaciones pediátricas. Además, los jarabes a base de frutos cítricos son excelentes para asociar sus notas sápidas y aromáticas con sabores ácidos. El jarabe aromatizado de frambuesa sirve para corregir sabores salinos y amargos (sulfonamidas).

E) Estabilidad de los aromatizantes

Cuando se desartrolla un aromatizante, es preciso comprobar que es estable en la preparación y que no interacciona con el envase. Los aromatizantes son muy sensibles a las degradaciones hidrolíticas y oxidativas, por lo que las condiciones fisicoquímicas de la preparación influyen fuertemente en su estabilidad. Por otra parte, el recipiente ha de ser de un material que evite la adsorción del aromatizante y llevar un cierre que asegure la estanqueidad para evitar pérdidas del mismo por volatilización. La preparación debería someterse a un ensayo de almacenamiento acelerado para demostrar la ausencia de estos problemas.

Hace años que los fabricantes buscan mejorar la estabilidad de los aromas. La aromatización con correctivos encapsulados en β -ciclodextrinas se considera una posible solución reciente del problema. Estos complejos aumentan significativamente la estabilidad de los aromas gracias a su efecto de encapsulación molecular total, que reduce espectacularmente los fenómenos de oxidación y volatilización. Las principales ventajas que aporta la utilización de ciclodextrinas en comparación con otros soportes tradicionales son:

- Estabilidad de las sustancias volátiles.
 - Protección contra la descomposición térmica, oxidación, fotodegradación, o pérdida por sublimación o evaporación.
 - Presentación en forma de polvo de materias primas hidrófobas.
 - Soporte de origen natural.
- Actualmente, están ya disponibles diferentes sustancias aromatizantes con esta nueva presentación. Así, por ejemplo, se encuentran:
- Aceites esenciales: limón, pipermin, pimienta, tomillo.

7.2. Colorantes

- Sustancias aromatizantes sintéticas o naturales, químicamente definidas: citral, l-mentol, vainillina.
- Sustancias aromatizantes sintéticas artificiales, químicamente definidas: plátano, limón, fresa.

Los colorantes son sustancias utilizadas para impartir, preservar o potenciar el color o el sombreado de un producto; se incluye en este grupo a los estabilizadores y fijadores del color.

Los colorantes han sido ampliamente usados en alimentos, medicamentos y cosméticos, con el fin de mejorar la apariencia del producto. Antiguamente, los colorantes más utilizados eran los de origen natural y servían únicamente a la creatividad culinaria de la época. Sin embargo, en el siglo XIX se empezaron a utilizar colorantes minerales que, a menudo, daban lugar a serios problemas de salud. Hoy en día la utilización de este grupo de sustancias está regulada por las diferentes adm-nistraciones que controlan el ámbito en el que se pueden usar los colorantes.

Las formas farmacéuticas más frecuentemente coloreadas son las de vía oral, rectal, vaginal y cutánea; destacan los comprimidos (recubiertos o no), las cápsulas de gelatina y las preparaciones líquidas orales. También suelen estar coloreados los mini-gránulos de liberación sostenida, dosificados en cápsulas duras de gelatina.

Las preparaciones farmacéuticas se colorean por diferentes razones:

- *Para elaborar medicamentos de un color consistente y apariencia agradable.* Los medicamentos han de tener un aspecto agradable que dé confianza y ayude al paciente a seguir el tratamiento. Es sabido que la inclusión de un colorante asociado al sabor de la preparación mejora la aceptación por parte del paciente. Además, si se utilizan excipientes de distintos colores puede ser necesario añadir un colorante que homogenice y dé uniformidad a la preparación, evitándose así productos moteados o de coloraciones desagradables.
- *Para mejorar la eficacia de la preparación.* Recientemente, se ha descrito la relación entre el éxito terapéutico de la medicación y su coloración. Así, si el medicamento tiene acción tranquilizante, el color de la preparación debe-ría ser azul oscuro, ya que esta tonalidad ayuda a conseguir una sensación calmante. Igualmente, en el tratamiento de la hipertensión, los medicamentos no deben tener tonalidades fuertes como los rojos y naranjas, ya que se ha observado que mirar estos colores aumenta el pulso, la respiración y la presión arterial.
- *Para ayudar a la identificación.* Los colorantes pueden ser utilizados para identificar un determinado tipo de preparación o de principio activo. Esto tiene la ventaja para el fabricante de facilitar (no de reemplazar) la apli-

cación de los procedimientos GMP existentes. Además, el uso de un color en un medicamento, junto a otros factores como la forma y el envase, sirven para reforzar la imagen de la empresa. Este distintivo comercial es útil también para prevenir falsificaciones. Finalmente, la fácil diferenciación del producto resulta beneficiosa para pacientes con medicaciones múltiples. De todas formas, el uso de formas de dosificación orales coloreadas incrementa el peligro de ingestión accidental por confusión con caramelos.

- *Para prevenir la degradación de algún componente de la formulación.* Algunos colorantes tienen la ventaja adicional de dar recubrimientos opacos que pueden mejorar la estabilidad de principios activos o excipientes sensibles a la luz.
- *Otras.* Los colorantes pueden servir para señalar preparaciones que no deban ser administradas por una determinada vía o para diferenciar alguna característica del producto. Así, por ejemplo, el color verde (mezcla de Verde S y tartracina) se utiliza en preparaciones de metadona.

Las características ideales de cualquier colorante deben ser las siguientes:

- Ser inocuo y sin actividad farmacológica.
- Ser un compuesto químico definido, pues así su poder colorante será fiable, se podrá valorar y se podrá asegurar la ausencia de impurezas peligrosas.
- Ser un colorante potente para utilizar únicamente pequeñas cantidades.
- Mantenerse estable frente a la luz, las temperaturas tropicales y los microorganismos.
- No ser afectado por los agentes oxidantes o reductores o por los cambios de pH.
- Ser compatible con los distintos ingredientes de la formulación.
- No interferir en las valoraciones y ensayos generales de la preparación.
- No ser adsorbido por partículas en suspensión.
- No tener olor y sabor desagradables.
- Ser asequible y barato.

7.2.1. Clasificación

De las muchas clasificaciones posibles de los colorantes de uso farmacéutico, la más simple es la que se realiza en función de su solubilidad en agua. Así, los que son solubles en este líquido se denominan “tintes”, y los insolubles, “pigmentos”. También se pueden clasificar en tres grupos principales: colorantes orgánicos y sus lacas, colorantes inorgánicos y colorantes naturales.

A) Colorantes orgánicos y sus lacas

Los colorantes orgánicos son solubles en agua y sirven principalmente para colorear preparaciones líquidas destinadas a la vía oral. Como ejemplos de colorantes orgánicos se pueden citar la tartracina, la eritrosina y el amarillo de quinoleína. Por otro lado, las lacas son las formas insolubles en agua de estos colorantes y se obtienen por adsorción en un soporte muy fino de alúmina hidratada. Éstas están destinadas a colorear superficies (comprimidos, cápsulas, formación de películas, etc.).

B) Colorantes inorgánicos o pigmentos

Estos colorantes son insolubles en agua y se caracterizan por ser muy estables frente a la luz. Otra ventaja que tienen es su gran aceptación por las diferentes regulaciones existentes, por lo que resultan muy interesantes para las multinacionales que quieren estandarizar una formulación a nivel internacional. Sin embargo, tienen el inconveniente de que la gama de colores disponibles es bastante limitada. Generalmente se utilizan para colorear formas sólidas (comprimidos y cápsulas) y en preparaciones destinadas a uso externo. Como colorantes inorgánicos destacan, el bióxido de titanio y los óxidos de hierro.

C) Colorantes naturales

Este es un grupo de sustancias muy diverso desde el punto de vista físico y químico. La descripción de natural no es muy exacta, puesto que la mayoría se obtienen por síntesis química en vez de extracción de su fuente natural (el β -caroteno, por ejemplo). El término “natural” se aplica a los materiales idénticos a los encontrados en la naturaleza. En general, estos colorantes no son estables frente a la luz como los anteriores, su poder colorante no es tan alto y suelen ser mucho más caros que las otras formas. La mayor ventaja reside en que son totalmente aceptados por las regulaciones. Sin embargo, a pesar de esta ventaja su utilización en farmacia no es muy grande. Ejemplos de colorantes naturales pueden ser la riboflavina, la carmina y los antocianos.

7.2.2. Regulaciones y especificaciones

Desde el punto de vista de las regulaciones los colorantes de uso farmacéutico son un grupo especial, porque en muchas partes están sometidos a requisitos ajenos a las especificaciones de las farmacopeas. Además, y debido a problemas toxicológicos (hipersensibilidad y/o carcinogénesis), no son muchos los colorantes acep-

tados universalmente. De hecho, los únicos son los óxidos de hierro, y en algunos países, la dosis diaria de estas sustancias está limitada.

Tanto en la Unión Europea como en los Estados Unidos, los colorantes de uso farmacéutico están regulados por una legislación especial que no sólo recoge las sustancias que pueden ser utilizadas, sino que también proporcionan las especificaciones de pureza para que estas sustancias puedan ser utilizadas en medicamentos y cosméticos. En la Unión Europea los colorantes deben cumplir ciertos requisitos de pureza contenidos en las Directivas de la Unión. Igualmente, en los Estados Unidos, el Código de Regulaciones Federales impone sus propios criterios de pureza.

A) *Legislación europea*

El cuadro 7.6 muestra una lista de colorantes permitidos para medicamentos en la Unión Europea. Esta legislación deriva de una directiva de 1962 que ha sido modificada en varias ocasiones. A pesar del gran número de directivas europeas, las autoridades farmacéuticas de cada país miembro pueden imponer restricciones adicionales en la utilización de colorantes. Dentro de la Unión se restringe el uso del amaranto y de la tartracina en medicamentos para terapias crónicas y especialmente en los de tratamientos alérgicos. Además, este último colorante está prohibido en Dinamarca, Grecia e Italia.

B) *Legislación Americana*

En 1960, una enmienda al acta de la *Food and Drug Administration* (FDA) definió su responsabilidad en el área de los colorantes de uso farmacéutico. Los cuadros 7.7, 7.8 y 7.9 muestran las listas de colorantes permitidos. Aunque la lista es muy extensa, muchos colorantes tienen un uso restringido.

El Código de Regulaciones Federales (CRF) clasifica estos agentes de uso en medicamentos como colorantes FD&C (*food, drug & cosmetic*), colorantes D&C (*drug and cosmetic*) y colorantes D&C para uso externo. En el caso de las laca, el nombre de “laca” (o “laca de aluminio”) se añade al del colorante a partir del que se ha obtenido el pigmento. Por ejemplo, el nombre de la laca preparada por adsorción del FD&C Azul Nº 1 sobre aluminio será “FD&C Azul Nº 1 - Laca de aluminio”.

Para los colorantes sujetos a certificación (cuadros 7.7 y 7.8), cada lote producido será verificado por la FDA como analíticamente correcto. La Administración emite un documento analítico y un número de certificación necesarios para poder vender dicho lote. Los colorantes permitidos no incluidos en ninguna de las denominaciones anteriores, o colorantes no sujetos a certificación, son principalmente los de origen natural (cuadro 7.9).

Hay también un sistema de clasificación de estos colorantes según su aparición en la lista como permanente o provisional. Los provisionales requieren la inter-

CUADRO 7.6
Lista de colorantes autorizados para medicamentos en la UE (junio 1993)

NÚMERO UE	NOMBRE COMERCIAL	NÚMERO CAS	CARACTERÍSTICAS ¹
E-100	Curcumina	[458-37-7]	Amarillo (MA = 420)
E-101	Riboflavina (lactoflavina)	[83-88-5]	Amarillo (MA = 444, 475)
E-102	Tartracina	[1934-21-0]	Amarillo (MA = 425)
E-104	Amarillo de quinoleína	[8004-92-0]	Amarillo (MA = 413)
E-110	Amarillo naranja S	[2783-94-0]	Amarillo (MA = 482)
E-120	Cochinilla (ácido carminico)	[1260-17-9]	Rojo (MA = 500)
E-122	Azorbina (Carmesina)	[3567-69-9]	Rojo
E-123	Amaranto	[915-67-3]	Rojo (MA = 523)
E-124	Rojo cochinita A (Ponceau 4R)	[2611-82-7]	Rojo (MA = 508)
E-127	Eritrosina	[16423-68-0]	Rojo (MA = 527)
E-131	Azul patente V	[3536-49-0]	Azul (MA = 607)
E-132	Carmin indigo (indigotina)	[860-22-0]	Azul (MA = 604)
E-140	Clorofilas	[479-61-8]	Verde
E-141	Complejos cúpricos de clorofilas y clorofilinas	[3087-16-9]	Verde
E-142	Verde ácido brillante BS (verde lisamina, verde S)	[8028-89-5]	Negro, marrón
E-150	Caramelo	[2519-30-4]	Negro
E-151	Negro brillante BN		Negro
E-153	Carbón vegetal		Negro
E-160	Carotenoides ¹		Naranja
E-161	Xantofilas ²		Naranja
E-162	Rojo de remolacha (betain)		Rojo
E-163	Antocianos ³		Rojo, azul
E-170	Carbonato cálcico ⁴	[471-34-1]	Blanco
E-171	Bióxido de titanio	[13463-67-7]	Blanco
E-172	Óxidos de hierro e hidróxidos	[977053-38-5]	Rojo, amarillo, negro, marrón
E-173	Aluminio ⁴	[7429-90-5]	Negro
E-174	Plata ⁴	[7440-22-4]	-
E-175	Oro ⁴	[7440-57-5]	Negro

1. β, γ y carotenos: E-160a; bixina, norbixina: E-160b; capsantina, capsofurina: E-160c; licopeno: E-160d; β-papo-8'-carotenal: E-160e; éster élfico del ácido β-papo-8'-carotenico: E-160f.
2. Flavoxantina: E-161a; luteína: E-161b; criptoxantina: E-161c; rubixantina: E-161d; violoxantina: E-161e; rodoxantina: E-161f.
3. Cianidina: E-163a; delifidina: E-163b; malvidina: E-163c; pelargonidina: E-163d; peonidina: E-163e; petunidina: E-163f.
4. Para coloración de superficies únicamente.

La tendencia es a incluirlos pronto como permanentes o eliminarlos. Sin embargo, la tendencia es a incluirlos pronto como permanentes o eliminarlos.

C) *Pharmacopeas*

Finalmente, se observa que los colorantes no están bien descritos ni representados en las farmacopeas (cuadro 7.10). En algunos casos sucede que el colorante

CUADRO 7.7

Colorantes permanentes (salvo indicación contraria) sujetos a certificación para uso en medicamentos y cosméticos (a enero de 1997)

COLOR	DENOMINACIÓN COMÚN	NÚMERO CAS	APLICACIONES
FD&C Azul # 1	Azul brillante FCF	[2650-18-2]	A
FD&C Azul #1-Laca	Azul brillante FCF	[53026-57-6]	B
FD&C Azul #2	Indigotina	[860-22-0]	C, D
FD&C Verde #3	Verde rápido FCF	[2353-45-9]	A
FD&C Rojo #3	Eritrosina	[16423-68-0]	C
FD&C Rojo #40	Allura® rojo AC	[25956-17-6]	A
FD&C Rojo #40-Laca	Allura® rojo AC	[68583-95-9]	B
FD&C Amarillo #5	Tartracina	[1934-21-0]	A
FD&C Amarillo #5-Laca	Tartracina	[12225-21-7]	B
FD&C Amarillo #6	Amarillo ocazo FCF	[2783-94-0]	A
FD&C Lacas	—	—	E
D&C Verde #5	Verde F	[4403-90-1]	F
D&C Naranja #5	Dibromofluoresceína	[596-03-2]	G ¹ , H ² , I
D&C Rojo #6	Rubí litol B	[5858-81-1]	J ³
D&C Rojo #7	Rubí litol B cálcico	[5281-04-9]	J ³
D&C Rojo #21	Tetrabromofluoresceína	[15086-94-9]	J
D&C Rojo #22	Eosina	[17372-87-1]	J
D&C Rojo #27	Tetraclorotetrabromo fluoresceína	[13473-26-2]	J
D&C Rojo #28	Floxina B	[18472-87-2]	J
D&C Rojo #30	Rosa helio CN	[2379-74-0]	J
D&C Rojo #33	Fucsina ácida	[3567-66-6]	C ⁴ , G, H ⁵ , I
D&C Rojo #36	Rojo flamingo	[2814-77-9]	C ⁴ , G, H ⁵ , I
D&C Amarillo #10	Quinoleína amarilla WS	[8004-92-0]	J
D&C Lacas	—	—	K

A: medicamentos y cosméticos, inclusive los oftálmicos; B: medicamentos y cosméticos destinados al área ocular; C: medicamentos destinados a la vía oral; D: suturas quirúrgicas de nylon; E: provisionales y preparados desde cualquiera de los colorantes FD&C anteriores, excepto el FD&C Rojo #3; F: medicamentos en general y suturas (límite 0,6% p/p sutura); G: productos de uso externo; H: lápices de labios; I: soluciones para lavado de boca y pastas de dientes; J: medicamentos y cosméticos; K: provisionales y preparados desde cualquiera de los colorantes D&C anteriores.

¹ Límite: 5 mg/día.

² Límite: 5% producto terminado.

³ Combinación D&C Rojo #6 y #7 (límite de 5 mg/día).

⁴ Límite: 0,75 mg/día.

⁵ Límite: 3% p/p en el producto final.

⁶ Límite: 1,0-1,7 mg/día.

descrito en la farmacopea lo está por su uso medicinal (bióxido de titanio, riboflavina). Por otro lado, es cierto que algunas farmacopeas (la americana y la francesa, por ejemplo) prohíben expresamente la utilización de sustancias destinadas únicamente a dar color en preparaciones destinadas a la vía parenteral.

Un caso aparte sería el de la farmacopea suiza, que recoge un capítulo sobre los colorantes autorizados en medicamentos. Básicamente esa lista es similar a la

CUADRO 7.8

Colorantes permanentes (salvo indicación contraria) sujetos a certificación para uso en medicamentos y cosméticos externos (a enero de 1997)

COLOR	DENOMINACIÓN COMÚN	NÚMERO CAS
D&C Castaño #1		
D&C Rojo #4	Ponceau SX	[4548-53-2]
D&C Rojo #17	Sudan III	[85-86-9]
D&C Rojo #31	Laca brillante roja R	[6371-76-2]
D&C Rojo #34	Laca burdeos B	[6417-83-0]
D&C Rojo #39 ¹	Rojo alba	[6371-55-7]
D&C Violeta #2	Púrpura alizuroil SS	[81-48-1]
Ext. D&C Violeta #2 ²	Violeta de alizarina	[4430-18-6]
D&C Azul #4	Alfazurina FG	[6371-85-3]
D&C Verde #6	Verde quinizarina SS	[128-80-3]
D&C Verde #8 ³	Piranina concentrada	[6358-69-6]
D&C Amarillo #7	Fluoresceína	[2321-07-5]
Ext. D&C Amarillo #7	Amarillo naftol S	[846-70-8]
D&C Amarillo #8	Uranina/fluoresceína	[518-47-8]
D&C Amarillo #11	Amarillo quinoleína SS	[8003-22-3]
D&C Naranja #4	Naranja II	[633-96-5]
D&C Naranja #10	Diyodofluoresceína	[38577-97-8]
D&C Naranja #11	Eritrosina amarilla sódica	[38577-97-8]
Ext. D&C Lacas ⁴		

¹ Únicamente para soluciones germicidas de amonio cuaternario (límite: 0,1%).

² Únicamente cosméticos.

³ Límite: 0,01% p/p.

⁴ Preparados desde cualquiera de los anteriores.

de la Unión Europea (cuadro 7.6) y las únicas diferencias residen en la no inclusión de la capsantina (E160c) y del licopeno (E160d), además de la adición del fosfato de riboflavina (E106) y de una lista de cuatro colorantes, que pueden ser utilizados cuando ninguno de la lista general es compatible con la preparación para evitar confusiones o por razones médicas.

7.2.3. Descripción de algunos colorantes

A) Colorantes orgánicos de síntesis

Este grupo de sustancias es muy numeroso y abarca un amplio espectro de colores (figura 7.4). Se caracterizan por ser la mayoría de ellos hidrosolubles, catiónicos o aniónicos, de intensidad uniforme y por presentar problemas de incompatibilidad con otras sustancias iónicas en solución acuosa.

CUADRO 7.10
Lista de colorantes descritos en las farmacopeas británica (FB), francesa (FF), japonesa (FJ) y americana (USP)

COLORANTE	FARMACOPÉAS
Amaranto	FF
Amarillo de quinoleína	FF
Amarillo naranja S	FF, FJ
Azafrán	FF
Azorrubina	FF, USP
Bióxido de titanio	FF, USP
Caramelo	USP
Carmín	FF
Cochinilla	FB
Eosina	FF
Eritrosina	FF, USP
Frambuesa ²	FB
Negro brillante BN	FF
Óxidos de hierro	FF, USP
Pétalos de amapola	FF
Pétalos flor de rosa	FF, FJ
Riboflavina ³	FB, FF, FJ, USP
Rojo cochinita A	FF
Tartracina	FF

- 1
- Sales disódicas y dipotásicas.
- 2
- Concentrado de zumo de frambuesa o jarabe de frambuesa (lim-
- bién utilizados como aromatizantes).
- 3
- Como vitamina.

1. Carmín indigo o indigotina (FD&C Azul #2, E132)

Es un polvo azul oscuro cuyas disoluciones acuosas tienen tonalidades azulas o azul-moradas. Este colorante es incompatible con el ácido ascórbico, la gelatina, la glucosa y la lactosa. Se utiliza principalmente para colorear preparaciones orales y tópicas y, sobre todo, mezclado con colorantes amarillos para obtener tonos verdes. También se usa para colorear suturas quirúrgicas de nylon.

2. Tartracina (FD & C Amarillo #5, E102)

Polvo amarillo o amarillo-anaranjado cuyas soluciones acuosas tienen tonos amarillos. Es incompatible con el ácido ascórbico y la lactosa. La gelatina acelera la desaparición del color. Su mayor inconveniente es que puede dar reacciones alérgicas, incluyendo asma bronquial, en personas sensibles. Aunque la susceptibilidad de la población es en general baja, se observa con frecuencia en pacientes tam-

CUADRO 7.9
Colorantes permanentes exentos de certificación y en listas de uso en medicamentos y cosméticos (a enero de 1997)

COLOR	COLOR	NÚMERO CAS	APLICACIONES
Alumina	Negro	[133273-6]	A
Alumina (polvo)	Negro	[742990-5]	B, C
Anato (bixina, norbixina)	Naranja	[801567-6]	B, C
Oxiduro de bismuto	Blanco	[778759-9]	B, C
Polvo de bronce	Negro	[744066-6]	B, C
Carbonato cálcico	Blanco	[47134-1]	A
Capsantina	Naranja	[51478-3]	D
Caramelo	Marrón	[802889-5]	A, C
Carmín	Rojo	[139065-4]	A, C
Cochinilla, extracto	Rojo	[126017-9]	A
Beta-caroteno	Naranja	[723540-7]	A2, C
Óxidos de cromo, cobalto, aluminio	-	[681871-1]	E (límite: 2%)
Hidróxido de cromo, verde	Verde	[1218282-0]	B, C
Óxidos de cromo, verde	Verde	[130838-9]	B, C
Cobre, polvo metálico	Negro	[744050-6]	B, C
Complejo de clorofila cúprica	Verde	[6214749-3]	C, F (límite: 0,1%)
Dihidroxiacetona	-	[118557-5]	H
Citrato férrico amónico	Rojo	[118557-5]	H
Ferrocianuro férrico amónico	Azul	[2586900-5]	B, C
Ferrocianuro férrico (azul de Prusia)	Azul	[1403843-8]	B, C
Guanina	-	[68940]	B, C
Madera de leño	Negro	[800533-2]	I (límite: 1%)
Mica	Blanco	[1200126-2]	B, C, F
Pirgalol	Blanco	[8766-1]	H
Pirofilita [silicatos de aluminio]	-	[804776-5]	C, J
Óxidos de hierro sintético	Amarillo, rojo, negro,	[97705338-5]	A, C (límite: 5 mg Fe/día)
Talco	Blanco	[1480796-6]	A
Bióxido de titanio	Blanco	[1346367-7]	A2, B, C
Óxido de zinc	Blanco	[131413-2]	B, C

A: medicamentos en general; A2: medicamentos en general incluyendo los oftálmicos; B: medicamentos de uso externo incluyendo los destinados al área ocular; C: cosméticos; D: medicamentos administrados sólo por vía oral; E: suturas quirúrgicas de polietileno; F: dentífricos; G: medicamentos de aplicación externa para dar color al cuerpo; H: suturas catgut (límite: 3%); I: suturas de nylon o seda; J: medicamentos de uso externo.

En el caso de colorantes para cosméticos, también se incluyen el guayazuleno o azuleno, los azules de ultramar (silicatos de los aluminosódicos) y el violeta de manganeso [fosfato amónico de manganeso], para ciertas aplicaciones cosméticas, también se permiten el acetato de plomo, el citrato de bismuto y el EDTA cúprico.

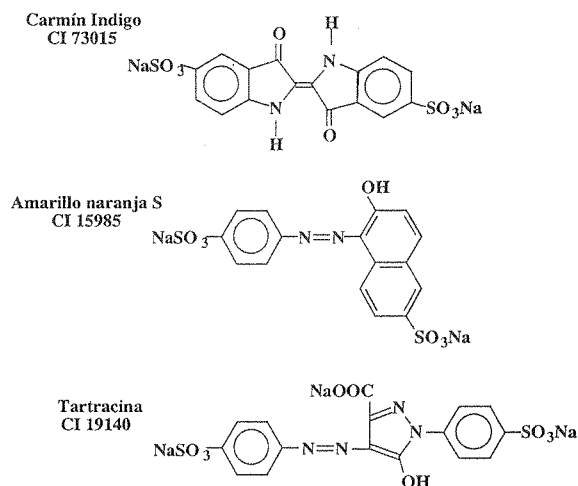


FIGURA 7.4. Estructuras químicas de algunos colorantes orgánicos de síntesis.

bién hipersensibles a la aspirina. La incidencia de reacciones alérgicas debidas a la tartracina es de 1/10.000.

3. Amarillo naranja S o Amarillo ocaso (FD&C Amarillo #6; E110)

Polvo amarillo rojizo cuyas soluciones acuosas están coloreadas de un naranja luminoso. Es estable a pH ácido, pero a pH alcalino puede disminuir su capacidad colorante o cambiar de color de manera apreciable. Presenta incompatibilidades con el ácido ascórbico, la gelatina y la glucosa. Tiene un máximo de absorción en solución acuosa (0,02 N acetato amónico) a 482 nm.

4. Eritrosina (FD&C Rojo #3; E127)

Es un polvo higroscópico rojo o ligeramente marrónáceo. Es soluble en agua y da lugar a disoluciones de tonalidades rojizas. Se usa como colorante en alimentos, medicamentos y cosméticos y también como agente revelador de la placa bacteriana dental. Su máximo de absorción en agua es a 524 nm y en alcohol a 531 nm.

5. Lacas

Las lacas son formas insolubles en agua de colorantes orgánicos sintéticos. Se preparan por adsorción de una sal sódica o potásica del colorante orgánico sobre

un sustrato muy fino de alúmina hidratada insoluble; por último, tras añadir una sal soluble de aluminio, la laca se purifica y se seca. Estas lacas presentan una granulometría inferior a 50 μm y son estables a pH comprendidos entre 4 y 9.

Estas lacas de alúmina se utilizan principalmente como colorantes superficiales. Desarrollan una coloración uniforme imposible de obtener con los derivados hidrosolubles. Las ventajas que aportan estas lacas son:

- Recubrimiento excelente.
- Ausencia de fenómenos de migración.
- Gran estabilidad.

Se suelen añadir a agentes de recubrimiento o filmógenos (celulosas, Eudragit®, polietilenglicol, etc.) en forma de suspensión alcohólica para recubrir y formar películas coloreadas.

B) Colorantes inorgánicos

Este grupo de colorantes, junto con las lacas, son de uso preferente en el recubrimiento de formas sólidas. Estos pigmentos permiten evitar el moteado de comprimidos observado durante el recubrimiento con colorantes hidrosolubles. Además, los pigmentos reducen la permeabilidad de las películas frente al vapor de agua y al oxígeno y son también mucho más opacos que los colorantes solubles, con lo que aumentan la estabilidad de la forma. Por otro lado, el uso de pigmentos reduce, en el proceso de recubrimiento, los fenómenos de adhesión de los núcleos entre sí o con las paredes de la turbina.

1. Óxidos de hierro (E172)

Poseen una estabilidad química, térmica y lumínica muy elevadas. Todos los óxidos de hierro son insolubles en agua y etanol. Se solubilizan en ácido clorhídrico al 5% y a 50 °C. Los óxidos de hierro se diferencian por su color y su composición química (cuadro 7.11).

2. Bióxido de titanio (E171)

Es muy utilizado como pigmento blanco para productos destinados a las vías oral o tópica. Es un polvo blanco, amorfo, sin olor ni sabor y no higroscópico. Cuando se mezcla con otros colorantes o pigmentos es mucho más degradante del color que los otros pigmentos blancos (por ejemplo, el óxido de cinc). Se considera no irritante ni tóxico. Debido a su elevado índice de refracción, tiene propiedades

únicas de dispersión de la luz, lo que permite su utilización como agente de opacidad. El rayo de luz que puede ser dispersado puede variar en función del tamaño de partícula del polvo. Hay que tener en cuenta que si la granulometría es muy fina (< 80 nm) pierde su capacidad de pigmentación y aumenta la bloqueante de la radiación ultravioleta (uso como filtros UV).

CUADRO 7.11
Características de los distintos óxidos de hierro para colorear medicamentos

COMPOSICIÓN	COLOR	CONTENIDO EN Fe ₂ O ₃	CONTENIDO EN FeO	NÚMERO CI
Fe ₂ O ₃ · H ₂ O	Amarillo	> 85%	0	CI 77492
Fe ₂ O ₃	Rojo	> 99%	0	CI 77491
Fe ₃ O ₄	Negro	> 75%	> 17%	CI 77499
[FeO] _x [Fe ₂ O ₃] _y	Marrón	> 90%	> 5%	CI 77489

Este es el pigmento que más se usa para dar color a comprimidos recubiertos de películas, grageas y capsulas de gelatina. En EE UU, es obligatoria su declaración en los medicamentos y su presencia ha de indicarse en el envase.

3. Ferrocianuros férricos (azul de Prusia)

La fórmula empírica del azul de Prusia es Fe₄[Fe(CN)₆]₃. Aparece como polvo de muy pequeño tamaño de partícula (inferior a los 100 nm), lo que hace difícil su dispersión homogénea en las formulaciones. Por ese motivo se comercializa también mezclado con otros pigmentos o en forma de predispersión micronizada. Su mayor inconveniente es su inestabilidad en medio alcalino.

4. Otros pigmentos

Dentro de este grupo están los pigmentos formados por polvos de metales (aluminio, bronce, oro), de granulometría muy fina. Además, hay otros pigmentos de color blanco en los que, además de su opacidad, se valoran las propiedades táctiles, absorbentes o lubricantes. Los más conocidos son el oxocloruro de bismuto, el óxido de zinc, el carbonato cálcico, la mica y el hidrato de alúmina.

C) Colorantes naturales

Los colorantes naturales constituyen un grupo muy heterogéneo de materiales aislados, extraídos o derivados de plantas y animales (figura 7.5). Sus mayores

inconvenientes están en la variabilidad que puede haber entre los lotes y su limitada estabilidad frente a la luz, el pH y los agentes oxidantes y reductores.

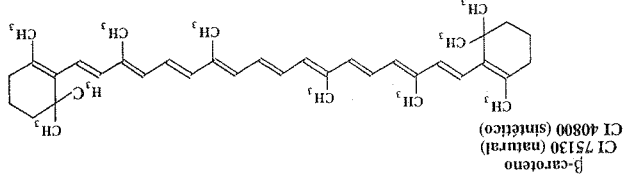


FIGURA 7.5. Estructuras químicas de algunos colorantes naturales.

1. β-caroteno (E160a)

Es capaz de dar coloraciones muy variadas, desde amarillo pálido a naranja oscuro. Disuelto en cloroformo presenta dos máximos de absorción a 466 y 497 nm. Puede usarse para colorear grageas, aunque es muy inestable a la luz y al aire. Los carotenos son muy poco solubles en agua, por lo que no se pueden utilizar para colorear soluciones o sistemas acuosos. El material comercial disponible se presenta normalmente adsorbido sobre un soporte de maltodextrinas. También se puede obtener bajo forma de cristales micronizados suspendidos en aceite vegetal.

2. Ácido carmínico, carmín de cochinillas (E120)

El carmín de cochinillas es la laca aluminico-cálcica del ácido carmínico. Este se extrae del cuerpo de las cochinillas hembras que parasitan diversas especies de cactus.

3. Caramelo (E150)

Es un polvo marrón oscuro, de sabor amargo, olor a azúcar quemado y soluble en agua. Este colorante se obtiene por calentamiento de azúcar, aña-

diendo pequeñas cantidades de álcali, carbonato alcalino o trazas de aceites minerales durante el proceso.

Bibliografía

- Banker, G. S. y Rhodes, C. T.: *Modern Pharmaceutics*. 2nd ed. Marcel Dekker Inc. New York, 1990.
- Code of Federal Regulations*. Title 21. Parts 70-82. Office of the Federal Register National Archives and Records Administration, Washington.
- Collett, D. M. y Aulton, M. E.: *Pharmaceutical Practice*. Churchill Livingstone. Edinburgh, 1990.
- Lund, W.: *The Pharmaceutical Codex*. 12th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1994.
- Lüscher, M.: *L'effet psychologique des couleurs des gélules sur le succès thérapeutique d'un médicament*. Bulletin D'information CAPSUGEL.
- Reynolds, J. E. F.; Parfitt, K.; Parsons, A. V. y Sweetman, S. C.: *Martindale. The Extra Pharmacopoeia*. 30th ed. The Pharmaceutical Press. London, 1993.
- Tresguerres, J. A. F.: *Fisiología humana*. Interamericana McGraw-Hill. Madrid, 1993.
- Wade, A. y Weller, P. J.: *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 2nd ed. The Pharmaceutical Press. London, 1994.

8

Nuevas formas de administración de medicamentos

La instauración de una terapia racional consiste en adecuar la administración del medicamento a las necesidades de la situación de tal forma que, empleando unas cantidades óptimas y mínimas de principio activo, sea posible curar o controlar un estado patológico. Esto supone que, en algunas situaciones, tendrá lugar una intensa liberación por un corto período de tiempo, mientras que en otras circunstancias será necesario prolongar en el tiempo unos niveles plasmáticos eficaces. Esto toma en consideración que el medicamento debe alcanzar una concentración adecuada en su lugar de acción (aspecto espacial) y que ha de mantenerse una concentración suficiente durante un cierto tiempo (aspecto temporal).

Cuando un medicamento se administra a un organismo incluido en una forma de dosificación convencional, ésta tiene que liberar el principio activo que contiene para que, previa disolución, se absorba y aparezca en los fluidos circulantes; posteriormente, y por un proceso de distribución en el organismo, alcanza su lugar de acción. La llegada del principio activo al lugar de acción puede ser insuficiente o bien éste puede distribuirse a ciertos tejidos que determinan la aparición de efectos indeseables. En estos casos la optimización terapéutica pasa por una modificación de las características de distribución del medicamento, la cual puede conseguirse por procedimientos tecnológicos que se engloban bajo el término de "vectorización".

En otras ocasiones, el principio activo alcanza una concentración adecuada a nivel de sus receptores específicos, pero esta concentración se mantiene durante un corto período de tiempo. Ello obliga, utilizando las formas de dosificación con-

convencionales de liberación inmediata, a repetir la administración del medicamento a pequeños intervalos de tiempo. En la figura 8.1 se representa la evolución en el tiempo de las concentraciones plasmáticas de un principio activo y puede observarse cómo, administrando una sola dosis, los niveles plasmáticos eficaces se mantienen durante un corto periodo de tiempo. Si se administran dosis iguales de medicamento, a intervalos fijos de tiempo, se observa que es posible mantener los niveles plasmáticos eficaces durante un largo periodo de tiempo. Conseguir esta situación implica frecuentemente tener que administrar el medicamento a intervalos de tiempo pequeños (por ejemplo cada 3, 4 o 6 horas), lo que determina que, en tratamientos de larga duración, se produzca frecuentemente una falta de cumplimiento del tratamiento por parte del paciente y, en consecuencia, un fallo terapéutico.

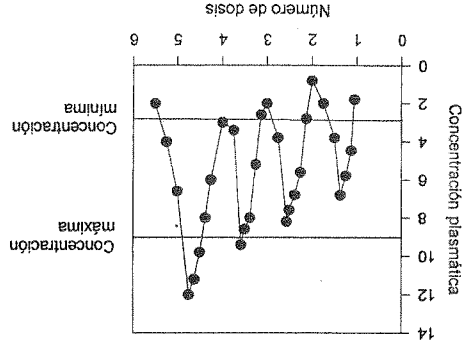


FIGURA 8.1. Concentraciones plasmáticas correspondientes a la administración repetida de dosis iguales de un principio activo.

Ante esta problemática, y fundamentalmente a partir de los años sesenta, se comenzaron a realizar modificaciones tecnológicas en las formas farmacéuticas con el objetivo de incrementar la duración del proceso de liberación del principio activo y conseguir que los niveles plasmáticos propuestos dieran lugar a la aparición de las formas farmacéuticas de liberación modificada dentro de las que se pueden diferenciar, con una terminología aún muy confusa y numerosa, las siguientes categorías:

- Liberación diferida: término utilizado tanto por la FDA como por la USP.
- Liberación prolongada (término utilizado por la FDA) o extendida (empleado por la USP).

La liberación diferida es aquella en la que el principio activo se libera a determinados tiempos o en determinadas zonas a partir de unidades de liberación inmediata, las cuales constituyen una única forma de dosificación. Este sería el caso de una cápsula que contiene gránulos recubiertos cuya cubierta se disgregase a diferentes tiempos o en diferentes tramos del aparato digestivo. Como se puede observar en la figura 8.2, con una liberación diferida se consigue incrementar el tiempo durante el cual se mantienen unos niveles plasmáticos eficaces, lo cual mejora el cumplimiento por parte del paciente, pero hace que los niveles plasmáticos sufran oscilaciones dentro del intervalo terapéutico.

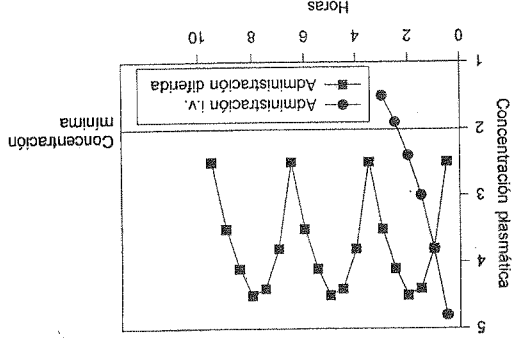


FIGURA 8.2. Concentraciones plasmáticas correspondientes a la administración de un principio activo por vía i.v. bolus y en una formulación de liberación diferida.

La liberación prolongada o extendida puede presentarse bajo dos modalidades: en unos casos, el proceso de liberación se hace de forma más lenta que en las formulaciones convencionales, mientras que, en otros casos, la liberación se modula de tal forma que se mantienen constantes en el tiempo los niveles plasmáticos terapéuticos, tal y como se recoge en la figura 8.3. En este último caso se habla de una liberación controlada.

Muchos autores consideran los sistemas de liberación controlada como aquellos con los que se consigue una mayor duración de los niveles plasmáticos eficaces y una liberación del principio activo perfectamente definida y reproducible. Este concepto es, evidentemente, menos restrictivo que el que se ha expuesto anteriormente.

En el caso de muchos principios activos de carácter peptídico o proteico, así como de aquellos otros que presentan una farmacocinética o farmacodinámica sujeta a ritmos circadianos, la optimización terapéutica pasa en muchos casos por el logro de una liberación pulsátil, la cual se puede definir como la capacidad que posee un sistema para liberar un principio activo a velocidades muy grandes o muy

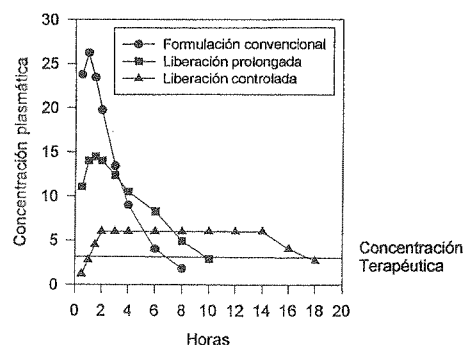


FIGURA 8.3. Concentraciones plasmáticas correspondientes a la administración de un mismo principio activo en una formulación convencional de liberación prolongada y de liberación controlada.

pequeñas durante un intervalo de tiempo deseable. Para un futuro más o menos próximo se vislumbra la necesidad de disponer de formas farmacéuticas que muestren un perfil de liberación pulsátil.

La aparición de nuevas formas de dosificación ha determinado que se reconozcan los beneficios que se derivan de una más apropiada liberación de los principios activos, aunque también se argumente que, dados los notables éxitos que se obtienen en terapéutica utilizando las formas farmacéuticas convencionales, no existen suficientes razones para modificarlas. Los éxitos alcanzados con los actuales fármacos son evidentes, pero ello no excluye que se pueda mejorar su eficacia cuando se incorporan a sistemas de liberación controlada. Con las clásicas formas de dosificación no es posible lograr un adecuado control del efecto del principio activo, ya que sus concentraciones plasmáticas eficaces se obtienen a través de una administración intermitente, con cambios constantes e impredecibles en las concentraciones plasmáticas, las cuales se sitúan frecuentemente en niveles subterapéuticos o supratrapéuticos. Cuando se trata de formulaciones de liberación controladas, los niveles plasmáticos son más constantes y predecibles.

Al margen de ésta ventaja también se pueden señalar las siguientes:

- Mejor cumplimiento del tratamiento por parte del paciente gracias a una administración más fácil, más adecuada y menos frecuente.
- Incremento en la seguridad del fármaco al emplearse, en muchos casos, dosis menores y menor distribución del principio activo a órganos o tejidos no involucrados en la respuesta farmacológica.
- Posibilidad de conseguir una velocidad de liberación más en consonancia con el lugar y el mecanismo de acción del principio activo.
- Posibilidad de reducir la formación de metabolitos tóxicos.

- Disminución de trastornos asociados con la intolerancia gástrica cuando se recurre a la administración oral.
- Paso de fármacos a través de barreras fisiológicas poco permeables como, por ejemplo, la piel.
- Mejora de las características de liberación para principios activos obtenidos por biotecnología.

Frente a estas ventajas, también se pueden señalar las siguientes desventajas:

- Reducción en la cantidad de principio activo absorbido por vía oral, particularmente en aquellos que presentan una ventana de absorción.
- Posibilidad de una sobredosificación por alteración del sistema de liberación.
- Posible desarrollo de tolerancia cuando un medicamento se administra en forma continua durante un largo período de tiempo.

Una revisión de la literatura permite concluir que las formas de liberación controlada pueden suponer, en muchos casos, una notable ventaja, la cual debe ser demostrada, frente a las formulaciones clásicas. Por otro lado, también pueden presentarse desventajas, cuya ausencia debe ser igualmente demostrada.

8.1. Sistemas de liberación controlada

8.1.1. Mecanismos implicados en la liberación controlada

La puesta a punto de un sistema de liberación controlada precisa, más que en cualquier otra forma de dosificación, un profundo conocimiento de los diferentes mecanismos implicados en la liberación de un principio activo a partir de una forma de dosificación.

El proceso que interviene con mayor frecuencia en estas formas de dosificación es la difusión, pero, puesto que los mecanismos capaces de controlarla son múltiples, es conveniente establecer la siguiente clasificación:

- a) Sistemas monolíticos o matriciales.
- b) Sistemas reservorio.
- c) Sistemas activados por el disolvente
- d) Sistemas controlados químicamente.

A) Sistemas monolíticos o matriciales

Son aquellos en los que el principio activo está uniformemente distribuido en el seno de un polímero, ya sea en forma de solución o de suspensión. Según la

estructura de la matriz polimérica, se pueden distinguir dos tipos de sistemas: homogéneos y heterogéneos.

1. Sistemas homogéneos

Son sistemas matriciales no porosos formados por una fase continua en la que difunde el soluto, el cual debe ser soluble. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por matrices de carácter hidrófobo o hidrógeles.

El tratamiento matemático de la cinética de liberación del principio activo a partir de estos sistemas matriciales es complejo, pero es posible obtener expresiones sencillas que se cumplen hasta que se ha liberado aproximadamente un 60% del principio activo:

$$\bar{Q}t = 2 \cdot S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D \cdot t}{\pi}} \quad [8.1]$$

$$\frac{d\bar{Q}t}{dt} = S \cdot C_0 \sqrt{\frac{D}{\pi \cdot t}} \quad [8.2]$$

donde $\bar{Q}t$ es la cantidad de medicamento liberado para un tiempo t ; S , la superficie del sistema; C_0 , la concentración inicial de medicamento, y D , su coeficiente de difusión en el medio considerado.

Como se puede apreciar a la vista de la ecuación 8.1, una representación de la raíz cuadrada del tiempo frente a la cantidad de principio activo liberado, da lugar a una línea recta, siempre que los restantes factores permanezcan constantes. La forma geométrica del sistema desempeña un importante papel en el perfil de liberación; para sistemas con igual superficie, la forma en film es la que presenta una liberación más lenta, mientras que la forma esférica posee una liberación más rápida, tal como se puede observar en las curvas de la figura 8.4.

Si el principio activo se encuentra en la matriz polimérica en forma de suspensión, la cinética de liberación puede expresarse mediante la siguiente ecuación, en la que C_m es el coeficiente de solubilidad en la membrana:

$$\bar{Q}t = S \sqrt{2 \cdot D \cdot C_0 \cdot C_m \cdot t} \quad [8.3]$$

2. Sistemas heterogéneos

Son sistemas matriciales porosos en los que el proceso de liberación depende del coeficiente de difusión de la solución formada en el interior de los poros, de la porosidad de la matriz polimérica y de la tortuosidad de los poros.

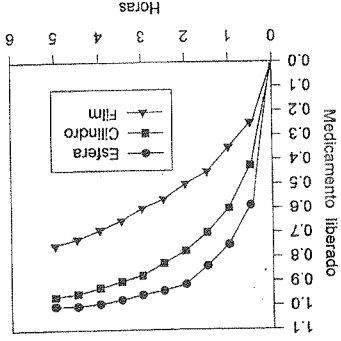


FIGURA 8.4. Influencia de la forma geométrica sobre el perfil de liberación de un principio activo incluido en un sistema matricial homogéneo.

Si el medicamento se encuentra incorporado en cantidades pequeñas y es soluble en el medio que penetra en el sistema, entonces su liberación puede ser expresada por la siguiente ecuación:

$$\bar{Q}t = 2 \cdot C_0 \sqrt{\frac{D a \cdot \epsilon \cdot t}{\pi}} \quad [8.4]$$

donde $D a$ es el coeficiente de difusión; ϵ , la porosidad, y t , la tortuosidad de los poros. El parámetro "tortuosidad" es la fracción de la matriz que se encuentra en forma de poros o canales a través de los que puede penetrar el disolvente y representa la totalidad de la matriz después de haberse liberado el principio activo, por lo que será igual a la porosidad inicial más la porosidad resultante de la liberación del medicamento al medio de disolución. Si A es la cantidad de principio activo por unidad de volumen y $1/p$ es el recíproco de la densidad del medicamento, entonces:

$$\epsilon = \epsilon_0 + A (1/p) \quad [8.5]$$

Puesto que en la mayoría de los casos ϵ es muy superior a ϵ_0 , se puede establecer que:

$$\epsilon = A/p \quad [8.6]$$

El término "tortuosidad" tiene en cuenta la influencia del recorrido de la difusión debido a la ramificación de los poros, por lo que la tortuosidad tiende a disminuir la cantidad de principio activo liberado y por ello aparece en el denominador.

dor de la ecuación 8.4. Un canal recto y sin ramificaciones tiene una tortuosidad de 1, pero en la práctica son frecuentes los valores de 2 o 3. Para algunos sistemas, el valor de la tortuosidad es muy elevado y, en estos casos, la ecuación 8.4 no es válida para describir el proceso de liberación del principio activo y es necesario estudiar con más detalle el sistema para establecer los factores que controlan la permeabilidad de la matriz.

Cuando el medicamento se encuentra en la matriz polimérica a una concentración superior al coeficiente de solubilidad, la cinética de liberación viene expresada por la siguiente ecuación:

$$Qt = S \cdot \sqrt{\frac{D_a \cdot \varepsilon}{\tau} \cdot C_a^s (2C_o - \varepsilon C_a^s) \cdot t} \quad [8.7]$$

B) Sistemas reservorio

Están constituidos por un reservorio de principio activo rodeado de una membrana polimérica que regula el proceso de difusión. Esquemáticamente, el modelo implica la existencia de dos capas de difusión, una en el interior del reservorio y otra en el exterior, y separadas por una membrana (figura 8.5).

Se puede establecer que la permeabilidad P de cada capa es igual a:

$$P = \frac{1}{R} \quad P = \frac{D \cdot K}{h} \quad [8.8]$$

donde D es el coeficiente de difusión del medicamento en cada capa; K , el coeficiente de reparto del medicamento entre la capa acuosa y la membrana, y h , el espesor de la capa. La cantidad de medicamento liberado viene expresada por la siguiente ecuación:

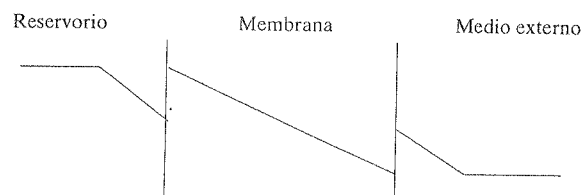


FIGURA 8.5. Liberación de un principio activo a partir de un sistema tipo reservorio.

$$Qt = S \frac{D_m \cdot D_a}{h_m \cdot D_a + 2 \cdot h_a \cdot D_m \cdot K} C_a^s \cdot t \quad [8.9]$$

donde C_a^s es el coeficiente de solubilidad del principio activo.

Cuando la resistencia que ofrece la membrana supera en más de diez veces la resistencia ofrecida por la capa de difusión acuosa, entonces la anterior ecuación se puede simplificar, obteniéndose:

$$Qt = S \frac{K \cdot D_m}{h_m} C_a^s \cdot t \quad [8.10]$$

En cuyo caso, la liberación del principio activo viene controlada por la membrana.

Si la resistencia de la capa de difusión acuosa es superior a la de la membrana, la ecuación 9.9 se simplifica y se obtiene:

$$Qt = S \frac{D_a}{2h_m} C_a^s \cdot t \quad [8.11]$$

Para esta situación, el proceso de liberación viene condicionado por el proceso de difusión del medicamento en la capa acuosa.

C) Sistemas activados por el disolvente

El ejemplo más característico en Tecnología Farmacéutica es aquel en el que la liberación de un principio activo viene controlada por la presión osmótica. Esencialmente, estos sistemas están constituidos por un núcleo que contiene el principio activo y un agente osmótico, rodeado de una membrana permeable al agua, que se encuentra en el exterior del sistema.

El perfil de liberación que se obtiene es trifásico y se observa un período inicial o de latencia durante el cual va aumentando la velocidad de liberación del principio activo, un segundo período de liberación constante, y un tercero de velocidad de liberación decreciente. En la fase de liberación constante, la velocidad con que se lleva a cabo el proceso puede expresarse por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S}{h_m} \cdot K \cdot \pi_s \cdot C_a^s \quad [8.12]$$

En ella S es la superficie de la membrana de espesor h_m ; K , una constante dependiente de la permeabilidad del polímero formador de la membrana; π_s es la presión osmótica debida a la solución saturada creada en el núcleo, y C_s la solubilidad en agua del principio activo. Por otra parte, el valor de π_s se puede expresar por la siguiente ecuación:

$$\pi_s = i \cdot R \cdot T \cdot \frac{C_s}{C_a} \quad [8.13]$$

donde i es el factor de Van't Hoff; R , la constante de los gases; T , la temperatura absoluta, y M , el peso molecular. Combinando las ecuaciones 8.12 y 8.13 se obtiene:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{S}{h_m} \cdot K \cdot i \cdot R \cdot T \cdot \frac{M}{(C_a)^2} \quad [8.14]$$

Para un sistema de dimensiones y características de permeabilidad determinadas, la velocidad de liberación constante es proporcional al cuadrado del coeficiente de solubilidad del principio activo e inversamente proporcional a su peso molecular.

Un segundo tipo de sistemas activados por el disolvente está constituido por aquellos en los que la liberación del principio activo está modulada por la velocidad de hinchamiento del polímero. Cuando un polímero está reticulado, bien químicamente por uniones covalentes o físicamente a través del entramado de la formación cristalina, su hinchamiento, en presencia de un vehículo acuoso, continuará hasta que se alcanza un estado de equilibrio en el que se igualan las fuerzas de hinchamiento osmótica y elástica. Dependiendo de la magnitud relativa de la velocidad de hinchamiento del polímero y de la velocidad de difusión del principio activo, es posible obtener diferentes perfiles de liberación. En el caso en el que el reordenamiento del polímero, al penetrar el solvente, se produzca de forma más rápida que la difusión del principio activo, la cinética de liberación será función de la raíz cuadrada del tiempo.

En el caso de otros polímeros, su hidratación se hace de forma más lenta y el hinchamiento es más limitado. En estos sistemas, la penetración del disolvente provoca un fenómeno de transición de fases, ya que el polímero pasa de una estructura vítrea a otra de tipo cauchó. La lenta reordenación de las cadenas poliméricas, en presencia de las moléculas del solvente, conduce a perfiles de liberación no fickianos, y son particularmente interesante aquellos casos en que existe una relación lineal entre el tiempo y la

velocidad de liberación del principio activo y la situación del frente de hinchamiento. Para analizar estas situaciones, se recurre frecuentemente a expresar la fracción de principio activo liberado por medio de la siguiente ecuación:

$$\frac{Q_0}{Q_t} = K \cdot t^n \quad [8.15]$$

Cuando n es igual a 0,5, el proceso de liberación transcurre de acuerdo con un mecanismo fickiano mientras que para el caso en que n sea igual a 1 tiene lugar según una cinética de orden 0 o de liberación constante, hecho que se desea frecuentemente en un sistema de liberación controlada. En la figura 8.6 se recoge el perfil de liberación de un principio activo incluido en un film de polihidroxietil metacrilato. Para tiempos elevados se observa una relación lineal entre la fracción de principio activo liberado y la raíz cuadrada del tiempo (liberación según un mecanismo fickiano), mientras que para tiempos cortos, la no existencia de linealidad indica una liberación según un mecanismo no fickiano y únicamente cuando el hidrogel está suficientemente hidratado, se produce una relajación de las cadenas del polímero que permitirá la liberación del principio activo según un mecanismo fickiano.

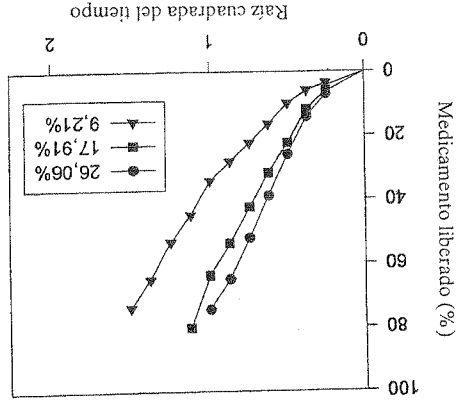


FIGURA 8.6. Efecto del contenido en clorhidrato de itamina sobre su liberación a partir de un film de polihidroxietil metacrilato en estado vítreo.

En la figura 8.7 se puede observar cómo el alcohol polivinílico, con una temperatura de transición vítrea sobre los 85 °C, pasa a menos de 37 °C cuando el contenido en agua del sistema es superior al 8%. Esta transición de fases provoca una relajación de las cadenas poliméricas, que adquieren gran movilidad y permiten la difusión del soluto.

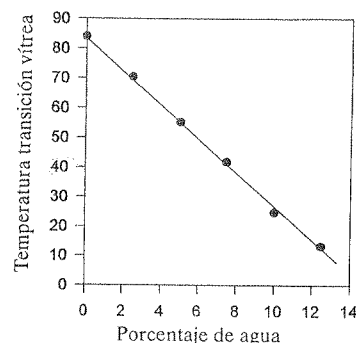


FIGURA 8.7. Relación entre la temperatura de transición vítrea de un alcohol polivinílico reticulado y su contenido en agua.

D) Sistemas controlados químicamente

Son aquellos en los que la liberación de un principio activo está controlada bien por una reacción química hidrolítica o enzimática, que rompe uniones lábiles de un polímero, o bien por una ionización o protonización.

Dentro de estos sistemas es conveniente diferenciar aquellos que están constituidos por polímeros capaces de escindirse, química o enzimáticamente, en pequeños fragmentos que son eliminados del organismo por las vías habituales de excreción (polímeros biodegradables), de aquellos otros en los que el polímero sufre una protonización o ionización previa a su disolución, pero no se originan fragmentos lo suficientemente pequeños como para ser eliminados del organismo.

De acuerdo con Heller, los mecanismos de bioerosión pueden ser agrupados en los tipos conocidos con los nombres de tipo I, II, III (figura 8.8).

— **Bioerosión tipo I.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidrosolubles que forman un retículo tridimensional; mientras el retículo permanezca intacto, el sistema es insoluble, pero cuando se pone en contacto con un disolvente acuoso, aumenta de volumen hasta un nivel que está condicionado por el grado de reticulación. Estos sistemas se erosionan por reacciones hidrolíticas.

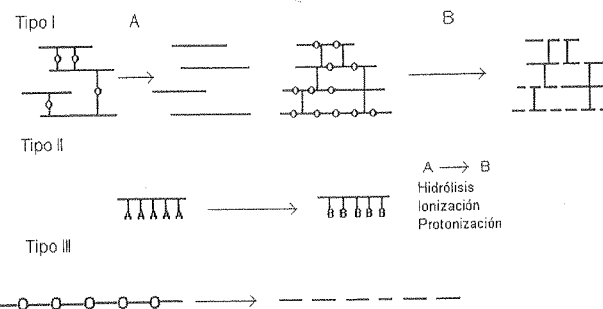


FIGURA 8.8. Representación esquemática de los mecanismos de bioerosión.

cas que pueden tener lugar entre las cadenas poliméricas que forman el entramado (tipo IA) o bien en las cadenas poliméricas (tipo IB). A medida que las cadenas se fragmentan, disminuye la densidad de reticulación y el sistema puede captar una nueva cantidad de agua hasta que el grado de reticulación descende a un punto en el que el sistema se desintegra y disuelve completamente.

Estos sistemas tienen dos importantes limitaciones: por una parte, puesto que las reacciones que conducen a la hidrólisis de las cadenas poliméricas dan lugar a un aumento del volumen, su uso queda limitado a aquellos casos en los que no es importante una estabilidad dimensional del sistema. En segundo lugar, y tal vez ello constituye la limitación más importante, la matriz polimérica es permeable al agua y, por ello, la hidrosolubilidad del principio activo desempeña un papel importante, ya que agentes terapéuticos que posean un bajo peso molecular y una notable hidrosolubilidad, no serán retenidos por estos sistemas, ni aun cuando su erosión sea lenta.

- **Bioerosión tipo II.** Tiene lugar sobre macromoléculas hidroinsolubles que se convierten en hidrosolubles como consecuencia de una ionización, protonización o hidrólisis de cadenas laterales. En este tipo de bioerosión no tiene lugar una modificación significativa del peso molecular del polímero por lo que no es eliminable a través de las vías de excreción.
- **Bioerosión tipo III.** Se produce sobre moléculas hidrófobas, lineales o ramificadas, que se convierten en pequeñas moléculas por hidrólisis de uniones lábiles existentes en las cadenas poliméricas. La gran mayoría de los polímeros utilizados actualmente por vía parenteral, para lograr una liberación controlada, sufren una bioerosión de acuerdo con el mecanismo expuesto.

La liberación de principios activos a partir de polímeros bioerosionables puede tener lugar por cualquiera de los mecanismos que se recogen en la figura 8.9.

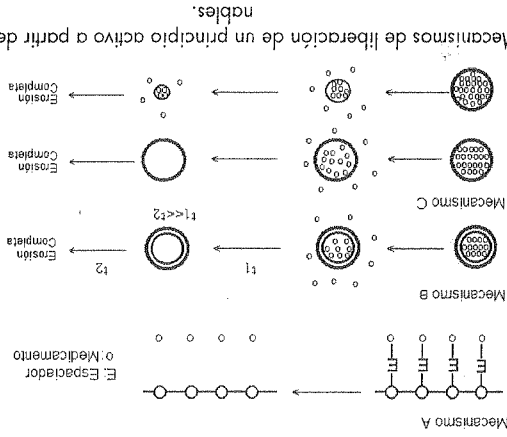


FIGURA 8.9. Mecanismos de liberación de un principio activo a partir de polímeros biodegradables.

En el mecanismo A, el principio activo se encuentra unido covalentemente a las cadenas poliméricas a través de un espaciador E, el cual sufre una reacción hidrolítica que permite liberar el principio activo del sistema polimérico. En una fase posterior tiene lugar la fragmentación de la cadena polimérica a pequeñas moléculas.

En el mecanismo B, el principio activo se encuentra incluido en una matriz polimérica que está rodeada por una membrana, también de naturaleza polimérica, que permite controlar la liberación del principio activo. Evidentemente, primero tiene lugar la difusión del principio activo a partir de la matriz polimérica y, únicamente cuando ha transcurrido este proceso (durante un tiempo t_1), tiene lugar la bioerosión de la membrana (que se produce durante un tiempo t_2). Mediante un adecuado control de la membrana se puede conseguir una liberación según una cinética de orden 0 (velocidad de liberación constante) y no resulta necesaria una intervención quirúrgica para retirar el implante, gracias al carácter biodegradable de la membrana y matriz polimérica.

El mecanismo C puede presentar dos modalidades: en la primera el principio activo está uniformemente repartido en una matriz polimérica y el proceso de liberación se realiza por difusión del principio activo. Una vez que se ha liberado el principio activo, tiene lugar la biodegradación de la matriz polimérica para dar lugar a pequeñas moléculas fácilmente eliminables del organismo. En la segunda modalidad, el proceso de liberación del principio activo viene controlado por la erosión de la matriz polimérica.

Para los polímeros que sufren este mecanismo de bioerosión pueden presentarse dos situaciones: para algunos, la erosión sólo afecta a la superficie del sistema, manteniéndose la integridad tanto física como química en su interior (bioerosión heterogénea); por el contrario, otros polímeros sufren no sólo una bioerosión

en su superficie, cuando se ponen en contacto con un fluido acuoso, sino también en su interior, lo cual determina que el disolvente penetre más fácilmente en el sistema (bioerosión homogénea). En el caso de una bioerosión heterogénea que sea una lámina de superficie S y con un contenido inicial de principio activo C_0 , la velocidad de liberación se puede establecer mediante la siguiente ecuación:

$$\frac{dQ}{dt} = A \cdot B \cdot C_0 \quad [8.17]$$

donde B es la velocidad de degradación del polímero (cm/s). La integración de esta ecuación conduce a la siguiente expresión:

$$Q_{\infty} = A \cdot B \cdot C_0 \cdot t_{\infty} \quad [8.18]$$

La fracción de principio activo liberado a un tiempo t sería:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = \frac{t}{t_{\infty}} \quad [8.19]$$

Si se trata de una forma esférica, la ecuación obtenida sería:

$$\frac{Q_t}{Q_{\infty}} = 1 - \left(1 - \frac{t}{t_{\infty}}\right)^3 \quad [8.20]$$

En el caso de un sistema que sufre una bioerosión homogénea, la liberación del principio activo se realiza por una combinación de un proceso de difusión y erosión. Si se parte de la existencia de una proporcionalidad entre la permeabilidad P del polímero y el número de uniones lábiles N existentes, se obtiene:

$$\frac{P}{P_0} = \frac{N - Z}{N} \quad [8.21]$$

En la ecuación, P_0 es la permeabilidad inicial, y P, la permeabilidad después de que se rompan Z uniones lábiles. Por otro lado, si se considera que el proceso de rotura de uniones lábiles se realiza de acuerdo con una cinética de orden 1, se puede establecer la siguiente ecuación:

$$\frac{dZ}{dt} = k \cdot (N - Z) \quad \ln \frac{N}{N - Z} = k \cdot t \quad [8.22]$$

Sustituyendo en la ecuación 8.22, se obtiene:

$$P = P_0 \cdot e^{-k \cdot t} \quad [8.23]$$

La velocidad de difusión de un soluto en una matriz puede conocerse a través de la siguiente ecuación:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P C_\infty}{t}} \quad [8.24]$$

El primer miembro de la ecuación es la velocidad de difusión; C_∞ es la concentración a tiempo infinito, y P es igual a $k \cdot D$. Combinando las ecuaciones 8.23 y 8.24, se obtiene, finalmente:

$$\frac{dM_t}{dt} = \frac{S}{2} \sqrt{\frac{2 \cdot P_0 \cdot e^{-k \cdot t} \cdot C_\infty}{t}} \quad [8.25]$$

La figura 8.10 muestra los perfiles de liberación teóricos para un sistema en el que el control de liberación de un principio activo se realiza por un efecto combinado de difusión y erosión.

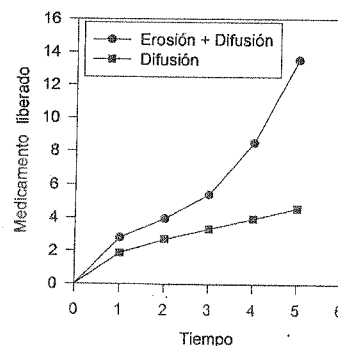


FIGURA 8.10. Curvas teóricas de liberación de un principio activo a partir de un film, según un mecanismo de difusión o combinado de difusión más erosión.

Al principio se observa un perfil de liberación sensiblemente igual al que corresponde a un proceso de difusión, pero a medida que se va produciendo la hidrólisis del polímero aumenta su permeabilidad y se incrementa de forma notable la cantidad de principio activo liberado.

8.1.2. Sistemas orales de liberación controlada

La mayoría de los sistemas orales de liberación controlada son sólidos, aunque también se han introducido algunos sistemas líquidos. Según Gupta y Robinson, se puede realizar una clasificación de estos sistemas atendiendo no sólo a los mecanismos implicados en el proceso de liberación del principio activo, sino también tomando en consideración algunos elementos de la fisiología del aparato digestivo. Combinando ambos aspectos, se puede establecer la siguiente clasificación:

- Sistemas con liberación continua del principio activo
- Sistemas con liberación continua del principio activo, pero con tránsito gastrointestinal retardado.
- Sistemas con liberación diferida.

A) Sistemas con liberación continua de principio activo

Son aquellos que tienen por finalidad proporcionar el principio activo, en la zona de absorción, a una velocidad conocida y predeterminada. De acuerdo con el mecanismo de liberación implicado se pueden considerar los siguientes sistemas:

1. Sistemas osmóticos

El sistema osmótico Oros constituye el que ha alcanzado mayor popularidad y, tal y como se aprecia en la figura 8.11, está constituido por un núcleo osmótico en el que intervienen el principio activo, agentes osmóticos como el cloruro sódico, el potásico o el manitol, y excipientes de compresión como diluyentes, aglutinantes, etc. El control de la liberación se realiza por medio de una membrana semipermeable que permite el paso de agua desde el exterior del sistema, constituida a base de alcohol polivinílico, acetato de celulosa, poliésteres, etc., así como de plastificantes y estabilizadores. La permeabilidad de la membrana se controla en función del polímero utilizado y de su espesor (en general entre 0,1 y 0,2 micrómetros).

La salida del principio activo al exterior se realiza a través de un orificio practicado en la membrana polimérica, una vez que ha penetrado agua al núcleo osmótico.

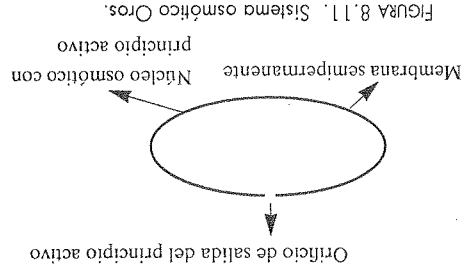


FIGURA 8.11. Sistema osmótico Oro.

Los factores que controlan la velocidad de liberación del principio activo son, esencialmente:

- **Solubilidad del principio activo.** Si es poco soluble, la presión osmótica será insuficiente para originar un flujo efectivo, mientras que si la solubilidad es muy elevada, la fase de liberación a velocidad constante transcurrirá durante un período de tiempo muy corto. La resolución de estos problemas requiere, tratándose de principios activos poco solubles, el empleo de una adecuada proporción de agentes osmóticos que se incorporen al núcleo, mientras que si la solubilidad es elevada, se recurre al empleo de sales del principio activo que posean una adecuada solubilidad.

- **Naturalidad de la cubierta.** La cubierta debe permitir la entrada de líquido acuoso al interior del comprimido osmótico, y la velocidad con que se realiza este proceso depende de numerosos factores, como el espesor de la cubierta, el tipo de polímero empleado, el método utilizado en la formación de la cubierta, la presencia y naturaleza de agentes plastificantes, etc.
- **Díámetro del orificio.** En función de las características de solubilidad del principio activo y de la naturaleza de los restantes componentes del núcleo osmótico, existe un intervalo de tamaño de orificio dentro del cual el proceso de liberación del principio activo se realiza de forma constante, una vez que se ha alcanzado un estado de equilibrio que requiere un tiempo de 1 a 2 horas.

El sistema Oro que se acaba de describir tiene la limitación de no ser aplicable para principios activos muy hidrosolubles o poco solubles. Para estos medicamentos se ha ideado un sistema osmótico conocido con el nombre de *Oros Push-Pull*. Como se puede apreciar en la figura 8.12, este sistema está constituido por un reservorio superior que contiene el principio activo, y otro inferior que constituye el núcleo osmótico. Ambos compartimentos están separados por una membrana flexible. Con la entrada del fluido acuoso, el principio activo se dispersa o disuelve, mientras que en el compartimento inferior se crea una presión osmótica que actúa sobre la membrana flexible y provoca la salida del principio activo al exterior.

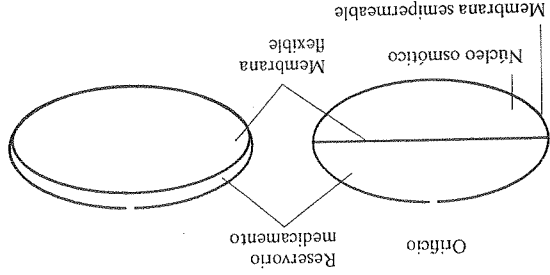


FIGURA 8.12. Sistema osmótico Oro Push-Pull.

Como ejemplo de principio activo hidrosoluble que ha sido incluido en este sistema se puede citar el clorhidrato de procaina, mientras que como principio activo poco soluble se puede mencionar el nifedipino, que ha sido comercializado en forma de comprimido osmótico con 30 mg del indicado principio activo.

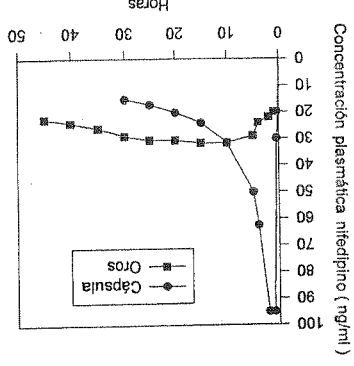


FIGURA 8.13. Niveles plasmáticos de nifedipino obtenidos tras la administración de 30 mg en una cápsula y en un sistema Oro.

2. Sistema con membrana microporosa

Está constituido por un comprimido, que contiene el principio activo, rodeado de una cubierta polimérica gastrorresistente, como por ejemplo un copolímero de cloruro de polivinilo y acetato de polivinilo. Esta cubierta contiene una pequeña proporción de sustancias, como el laurilsulfato sódico, que al disolverse dan lugar a la aparición de pequeños poros, tal como puede observarse en la figura 8.14. Modificando la proporción del agente formador de poros, se puede conseguir una lenta o rápida liberación del principio activo.

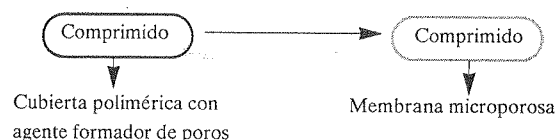


FIGURA 8.14. Comprimido con membrana microporosa.

Una modificación de este sistema se puede emplear para liberar en el intestino principios activos que se degradan en el medio ácido del estómago. En este caso, la cubierta que rodea al núcleo comprimido está constituida por polímeros insolubles en el medio ácido del estómago (como la etilcelulosa y el ftalato de hidroximetilcelulosa). Al llegar al intestino, se disuelve el segundo polímero mencionado y queda una membrana porosa que permite la liberación del principio activo (figura 8.15).

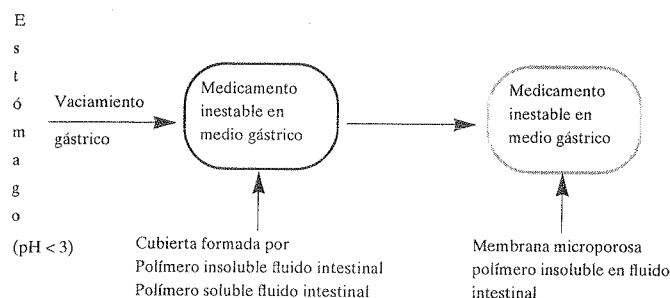


FIGURA 8.15. Esquema de un comprimido con cubierta microporosa para la liberación de un principio activo inestable en medio gástrico.

3. Formulaciones pH-independientes

Puesto que el valor del pH varía de forma considerable a lo largo del tracto gastrointestinal, las formulaciones pH-independientes se presentan como una alternativa muy interesantes para su uso por vía oral. Estas formulaciones se obtienen mezclando un principio activo, ácido o base, con agentes *buffer* (sales de ácido cítrico) y excipientes que permiten obtener unos gránulos que se recubren con derivados de la celulosa que dan lugar a cubiertas semipermeables. Cuando los gránulos se encuentran en el aparato digestivo, penetra fluido a su interior y, por efecto del sistema *buffer*, el pH adquiere un valor adecuado, según el tipo de principio activo, se disuelve éste y difunde a través de la membrana polimérica a velocidad constante.

4. Matrices hidrofílicas

La formulación de principios activos en cápsulas gelatinosas o en comprimidos, utilizando polímeros hidrofílicos con elevada capacidad gelificante como excipientes base, representa una alternativa de indudable interés en el campo de la liberación controlada oral. Cuando estas formulaciones entran en contacto con un medio acuoso se produce una rápida hidratación de las macromoléculas situadas en la interfaz sólido-líquido, seguida de la formación de un lecho viscoso. Tal como se recoge en la figura 8.16, a medida que el agua va penetrando en el sistema con una velocidad que depende en gran medida de la naturaleza del polímero, la capa de gel experimenta una expansión progresiva que externamente se manifiesta en un incremento de su espesor. Al mismo tiempo, los estratos exteriores ya completamente hidratados se van dispersando en un proceso de erosión que lleva consigo la posibilidad de que el proceso de penetración de agua se prolongue hasta la total dispersión del sistema.

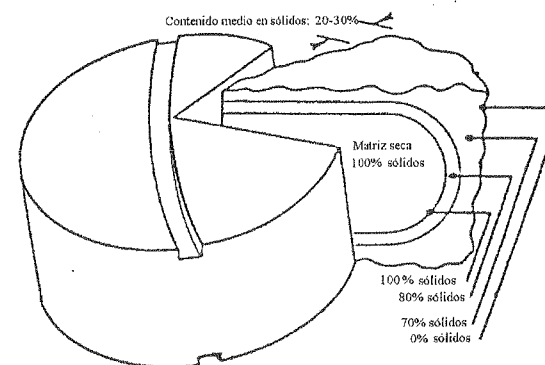


FIGURA 8.16. Representación esquemática del proceso de hidratación de un comprimido de matriz hidrofílica.

La liberación del principio activo a partir de un sistema matricial hidrofílico puede producirse por dos procesos simultáneos, tal como se recoge en la figura 8.17.

- Erosión o desgaste de las capas más externas y de menor consistencia del gel.
- Disolución del principio activo en el medio líquido y difusión a través del gel barrera, una vez que éste se ha formado.

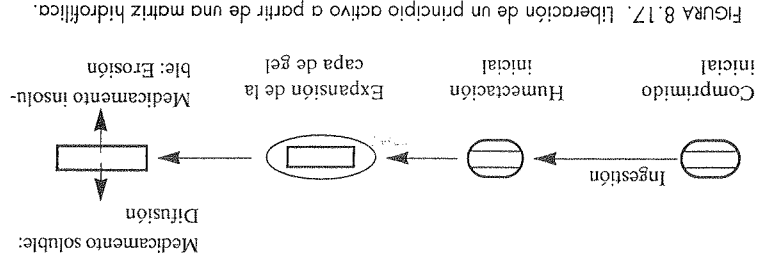


FIGURA 8.17. Liberación de un principio activo a partir de una matriz hidrofílica.

- En la fase inicial el agua disuelve el principio activo que se encuentra en la superficie, lo que provoca su liberación inmediata. El agua penetra en la matriz a través de los poros y se produce la gelificación del polímero. En esta primera etapa la velocidad de penetración del líquido depende de la porosidad del sistema y la capa de gel no constituye necesariamente una capa de gel continua, especialmente cuando las partículas son relativamente grandes.
- En la segunda etapa o estacionaria, que abarca del 60 al 70% del proceso, el frente de agua penetra de forma continua en el sistema, al tiempo que se produce la expansión de la capa de gel. Durante la misma, la liberación del principio activo está controlada por el proceso de difusión y no por el de disolución del principio activo o por la velocidad de penetración del agua en el sistema.
- El período final o de agotamiento comienza cuando el frente ha alcanzado el centro del sistema y la concentración de principio activo ha caído por

debajo de su coeficiente de solubilidad. Esta etapa se caracteriza por una reducción gradual de la velocidad de liberación del principio activo.

Como polímeros que se pueden utilizar en la elaboración de matrices hidrofílicas se pueden considerar los siguientes:

- *Polímeros naturales o semisintéticos.* Son productos de origen vegetal (agar-agar, alginatos, etc.) o bien transformados mediante procesos físicos o de semisintetis (chitosanos, almidones modificados, etc.).
- *Fibras de la celulosa.* Este grupo de derivados semisintéticos de la celulosa es el que ha encontrado mayor aplicación en el campo de las matrices hidrofílicas. Se obtienen substituyendo algunos átomos de hidrógeno de los grupos hidroxilo de la celulosa, de las unidades de glucosa, por grupos metilo, hidroxietilo, hidroxipropilo o carboximetilo. Las propiedades físicas y fisicoquímicas de los éteres de la celulosa están determinadas por el tipo, proporción y, en su caso, variedad de los grupos substituyentes. Esto sucede, por ejemplo, con la viscosidad de las dispersiones acuosas, aspecto de gran importancia en relación con muchas de las aplicaciones de estos excipientes.
- *Polímeros del ácido acrílico.* Integrados en el grupo de los carbomer y comercializados bajo el nombre de Carbolpol®, constituyen actualmente unos polímeros con variedades que difieren en su peso molecular y en su capacidad viscosizante.

Los carbomer han encontrado interesantes aplicaciones en el campo de las formas orales de liberación controlada y con su empleo pueden conseguirse básicamente tres tipos de sistemas:

- *Sistemas de inclusión* en los que las moléculas se alojan en los espacios abiertos en la red molecular del polímero, tras provocar la floculación de éste en medio acuoso mediante una modificación controlada del pH. Finalmente, el aducto así formado se separa por filtración, se deseca y se comprime.
- *Sistemas megaloporosos.* Están constituidos por dos fases: una fase continua denominada “hospedadora”, que controla la velocidad de penetración del líquido en el sistema, y otra en la que se encuentra el principio activo y que se encarga del control de su liberación durante un tiempo prolongado. Cuando uno de estos sistemas, obtenido por compresión de una mezcla de granulados de una y otra fase, se pone en contacto con un medio acuoso, el líquido penetra en la fase hospedadora debido a la presencia de cantidades importantes de componentes solubles, provocando la formación de grandes poros en el sistema. A medida que el líquido va penetrando en las partes internas del dispositivo, una parte cada vez mayor de la superficie de la fase responsable del control de la liberación se pone en disposición de ceder prin-

cipio activo al líquido de los poros. Puesto que la velocidad con que aumenta la superficie útil para liberar principio activo a los megaloporos disminuye, mientras que aumenta la superficie total de los poros expuesta al líquido, los sistemas megaloporosos pueden proporcionar velocidades de liberación sensiblemente constantes.

- *Matrices hidrofílicas.* La capacidad gelificante de los carbomer los convierten en productos potencialmente útiles en la formulación de sistemas matriciales de carácter hidrofílico. La mayoría de las publicaciones se centran en la utilización de la variedad 934 y persiguen, como objetivo fundamental, la obtención de una formulación adecuada para el principio activo seleccionado en cada caso. Para ello se acude a modificaciones en las condiciones de elaboración y, en algunas ocasiones, a la incorporación de otros excipientes de diferente naturaleza.

5. Matrices lipídicas

Las matrices lipídicas constituyen una interesante alternativa para la obtención de niveles sostenidos en plasma de un principio activo administrado por vía oral. La base de estos sistemas matriciales está constituida por compuestos de tipo graso o lipídico que, en contacto con los fluidos gastrointestinales, sufren un gradual proceso de erosión, liberando lentamente el principio activo al medio. Sin embargo, las matrices lipídicas presentan generalmente problemas de estabilidad en las condiciones habituales de almacenamiento, ya que las grasas naturales y los compuestos lipídicos suelen sufrir con el tiempo transiciones polimórficas o amorfo-cristalinas que dan lugar a un endurecimiento y, en consecuencia, a una disminución de la velocidad de cesión del principio activo.

Entre los procedimientos utilizados para dispersar el principio activo en el material graso, se puede citar el consistente en adicionar una solución o dispersión del principio activo y aditivos en la grasa fundida y posteriormente eliminar el disolvente por evaporación. Otra alternativa consiste en incorporar directamente el principio activo y los aditivos a la matriz grasa, previamente fundida a una temperatura ligeramente superior a su punto de fusión.

La liberación de principios activos a partir de matrices lipídicas está controlada por los mecanismos de difusión y erosión, y prevalece uno u otro según las características del principio activo y del propio excipiente lipídico. Las matrices lipídicas presentan un cierto grado de porosidad que permite la penetración inicial del medio de disolución y, en consecuencia, la disolución y difusión del principio activo en el mismo. Paralelamente, se producirá una gradual erosión de la matriz por lipólisis enzimática, simple hidrólisis o solubilización por ionización. Así, la velocidad de liberación y, consecuentemente, la absorción de un principio activo a partir de una matriz lipídica dependen en gran medida de la composición de los fluidos digestivos. Las variaciones de pH y el contenido enzimático del tracto gas-

trointestinal determinarán que no sea fácil controlar los perfiles de liberación a partir de este tipo de matrices. Para solventar este inconveniente se ha propuesto una original alternativa que consiste en adicionar lipasa pancreática y carbonato cálcico. La lipasa es activada en contacto con la humedad y, en consecuencia, promueve la erosión de la matriz, independientemente de la composición de los fluidos intestinales. El carbonato cálcico contribuye a controlar las características de liberación, ya que los iones de calcio actúan como promotores de la acción de la lipasa.

Es interesante señalar que, de no incluirse otro tipo de excipientes en la composición del sistema matricial, la liberación del principio activo será excesivamente lenta e incompleta. Para solventar este problema, es frecuente la incorporación de agentes tensioactivos o polímeros hidrofílicos (figura 8.18) que promueven la penetración de agua y posterior erosión de la matriz, llegándose a conseguir perfiles de liberación de orden 0. Por ejemplo, partiendo de una mezcla constituida por cera de carnauba y alcohol estearílico o ácido esteárico en la proporción 1 : 1, se ha comprobado que la adición de un 10-20% de polímero hidrofílico es muy eficaz en el control de la liberación del cloruro de tripelamina. Igualmente se han empleado mezclas de cera de carnauba y polietilenglicol para preparar comprimidos de liberación sostenida de teofilina cuyos perfiles de liberación podían controlarse modificando la relación cera-polietilenglicol.

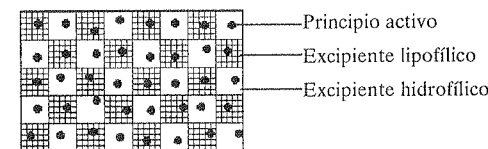
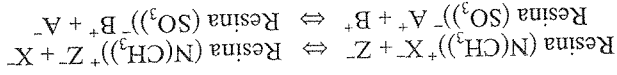


FIGURA 8.18. Matriz lipídica que contiene un excipiente hidrofílico.

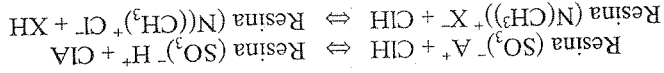
Recientemente se han introducido una variedad de excipientes grasos que se agrupan bajo el nombre de gelucire; se trata de un grupo de materiales inertes, derivados de grasas y aceites naturales hidrogenados comestibles, que están constituidos por mezclas definidas de monoésteres, diésteres y triésteres del glicerol y monoésteres y diésteres de polietilenglicoles. Estos excipientes han sido diseñados de manera que presentan un punto de fusión específico y un determinado valor de HLB, de forma que se cubra un amplio rango de necesidades de formulación. Inicialmente fueron comercializados para formular principios activos en cápsulas de gelatina dura y posteriormente se ha extendido su utilización a la preparación de comprimidos.

Estos excipientes permiten conseguir un elevado control de la liberación de compuestos tanto hidrofílicos como lipofílicos por simple selección de la variedad

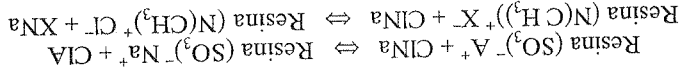
tiene la cantidad de líquido ingerido, la naturaleza de los alimentos, el contenido de las resinas cambiadoras de iones son materiales insolubles que contienen grupos aniónicos o catiónicos situados en determinadas posiciones repetitivas de la cadena de la resina. La resina aniónica o catiónica, según la naturaleza del principio activo, se carga al ponerla en contacto con una solución que contiene el principio activo, y en esta resina cargada se producen los siguientes procesos cuando se expone frente a una solución iónica:



Una forma más completa de expresar los procesos de intercambio iónico en el estómago la constituye el siguiente esquema:



Y en el intestino:



En los sistemas constituidos por resinas de principios activos, el proceso de liberación está influenciado por una serie de factores, entre los que se pueden destacar:

- *Grado de reticulación*, ya que condiciona la porosidad de la resina y, así, un aumento en el grado de reticulación conduce a una disminución de la velocidad de liberación del principio activo como consecuencia del impedimento estérico y de la mayor resistencia a la difusión que opone la partícula de resina.
- *Tamaño de partícula*. Constituye un parámetro esencial, ya que un tamaño de partícula pequeño proporciona una elevada superficie de difusión que acelera el proceso de intercambio.
- *Fuerza iónica del medio*. Este parámetro se relaciona directamente con la concentración de iones existentes en el medio de disolución, de tal forma que un aumento de la misma provocará un incremento en la liberación del principio activo a partir del resmató. Es conveniente señalar que no todos los iones tienen la misma afinidad por los grupos funcionales de las resinas, por lo que, para una misma fuerza iónica, la liberación puede ser diferente en función del tipo de iones existentes en el medio de disolución.

En general, entre las numerosas variables que pueden condicionar la velocidad de liberación del principio activo a partir de excipientes, método habrá que considerar, aparte de las propias del sistema principio activo-excipientes (tamaño de partícula y solubilidad del principio activo en el excipiente, método de incorporación del principio activo en el excipiente), las correspondientes al punto de fusión y HLB del gelúcre.

Dependiendo del punto de fusión y HLB, los gelúcreos son insolubles o dispersables en agua, lo cual influye sobre su comportamiento de disgregación en el medio acuoso y sobre la velocidad de liberación del principio activo. Las variedades que no se disuelven o disgregan en el medio de disolución o lo hacen lentamente (gelúcreos 46/07, 48/09, 62/05) dan lugar a una lenta liberación del principio activo. En contraposición, la variedad 44/14 (el primer número indica el punto de fusión y el segundo el HLB) que se dispersa rápidamente en el medio de disolución, da lugar a una liberación inmediata del principio activo. En general, para un determinado HLB, cuanto mayor es el punto de fusión, más lenta es la liberación, mientras que, para un determinado punto de fusión, la velocidad de liberación disminuye generalmente a medida que es más bajo el valor del HLB (figura 8.19).

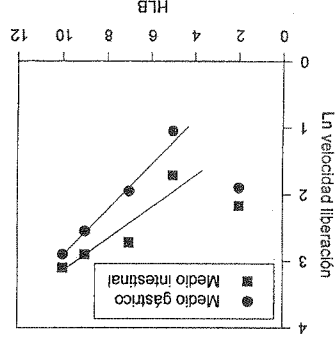


FIGURA 8.19. Relación entre la velocidad de liberación del ácido salicílico y el valor del HLB de los gelúcreos, mostrando el comportamiento anómalo del Gelúcreo 50/2.

6. Resinas cambiadoras de iones

El intercambio iónico es una forma atractiva de controlar la liberación de un principio activo por cuanto que este proceso está condicionado por la concentración iónica del medio, la cual, a nivel del tracto gastrointestinal, se puede considerar más constante que el pH de los fluidos a pesar de la influencia que sobre aque-

La eficacia de los complejos iónicos, como formas de liberación controlada por vía oral, ha sido demostrada para una gran variedad de principios activos como la efedrina, la noscapina, el propranolol, la procainamida, etc.

El recubrimiento de resينات de medicamentos con polímeros insolubles, como la etilcelulosa, el polimetacrilato, el acetobutirato de celulosa, etc., ofrece la posibilidad de ejercer un mayor control sobre la liberación del principio activo, al combinarse el mecanismo de intercambio iónico con la difusión a través de la membrana. Basado en este principio se ha desarrollado un sistema (denominado Penkinetic) que consta de una resina cambiadora de iones (Amberlita IR 120) sobre la que se fija el principio activo. Si este resinato se recubre directamente, se hincha y rompe la cubierta cuando se pone en contacto con un medio acuoso; por ello, el resinato se recubre inicialmente con un agente de solvatación, como el polietilenglicol 4000. La resina, junto con el polietilenglicol, se granula y los gránulos se recubren con una cubierta semipermeable de etilcelulosa y agente plastificante.

B) Sistemas con tránsito gastrointestinal retardado y liberación continua

El tiempo de tránsito gastrointestinal presenta importantes variaciones interindividuales e intraindividuales, por lo que la mayoría de los sistemas orales están destinados a que la liberación del principio activo tenga lugar en un tiempo no superior a unas 12 horas.

Dada la naturaleza de la motilidad gastrointestinal, la única forma viable de aumentar el tiempo de permanencia de las formas orales de dosificación es retrasar el vaciamiento gástrico. Los sistemas estudiados liberan el principio activo de acuerdo con los mecanismos expuestos anteriormente, pero, al estar modificado el tránsito gastrointestinal, el proceso se realiza durante un tiempo mayor, tal como se puede observar en la figura 8.20.

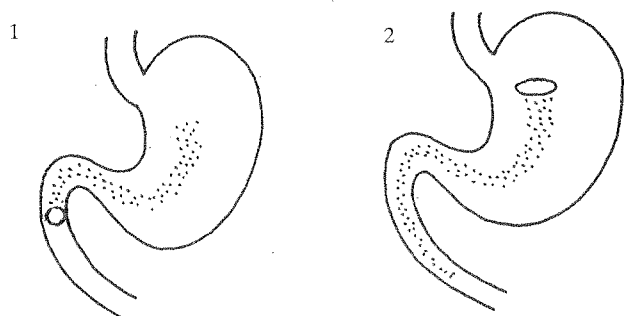


FIGURA 8.20. Representación esquemática del comportamiento de un comprimido convencional (1) y de un sistema flotante (2).

Uno de los métodos para lograr un retraso en el vaciamiento gástrico consiste en formar un comprimido con una densidad inferior a la del contenido gástrico. Este tipo de comprimidos está constituido por un hidrocoloide que contiene el principio activo, y que en contacto con el jugo gástrico origina una barrera que aumenta el volumen del comprimido y modula la liberación de dicho principio activo; a medida que se produce la lenta disolución de esta barrera, se va formando una nueva capa hidratada de manera que el proceso continúa hasta la total liberación del principio activo. Entre los hidrocoloides propuestos, es la hidroxipropilcelulosa el más utilizado, pudiéndose incorporar sustancias como alcohol cetílico, monoestearato o diestearato de glicerilo como agentes retardantes del proceso de liberación o bien lactosa o manitol como aceleradores.

El mismo procedimiento ha sido utilizado para preparar cápsulas flotantes, denominadas HB Capsule (*Hydrodynamically Balanced Capsule*), las cuales se mantienen en el estómago durante 5 a 12 horas. Un sistema que contiene diazepam como principio activo ha demostrado su utilidad en un estudio realizado sobre un paciente al que se le administraron durante 14 días tres cápsulas/día que contenían cada una 5 mg de principio activo. El día 15 se administró una cápsula flotante con 15 mg de diazepam, obteniéndose unos niveles plasmáticos comparables a los alcanzados con el tratamiento inicial, pero con oscilaciones menos acusadas, tal como se puede observar en la figura 8.21.

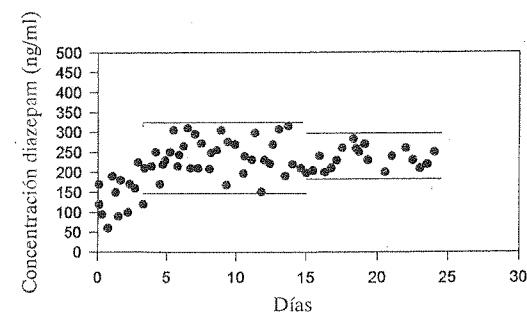


FIGURA 8.21. Concentraciones plasmáticas de diazepam: los primeros 14 días se administraron 3 cápsulas/día de 5 mg y los siguientes una cápsula flotante/día de 15 mg.

Los sistemas flotantes han sido criticados a la vista de los resultados obtenidos en estudios de escintigrafía. Estos estudios han puesto de manifiesto que el tiempo de vaciamiento gástrico está fuertemente influenciado por la posición del individuo y el tamaño del sistema. En individuos erguidos, los tamaños pequeño y

mediano presentan un tiempo de vaciamiento gástrico mayor que los sistemas no flotantes, pero para los tamaños grandes, la diferencia no es significativa. Si el individuo permanece acostado, entonces las diferencias no son significativas para ninguno de los tamaños (figura 8.22a y b).

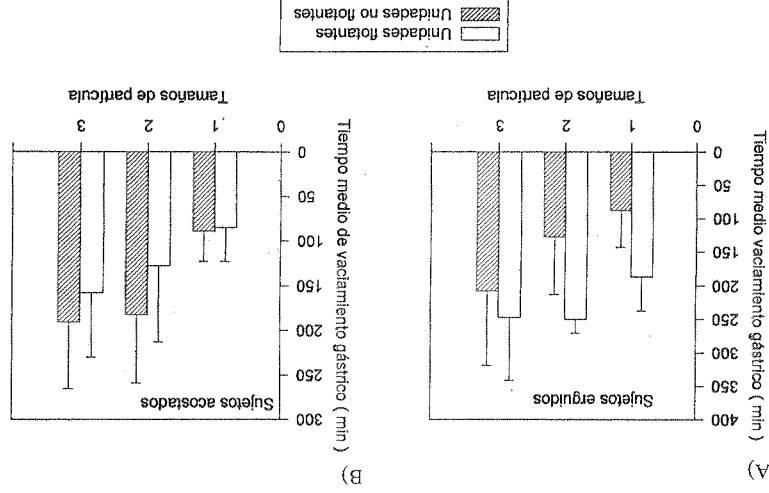


FIGURA 8.22. Tiempos medios de vaciamiento gástrico de partículas flotantes y no flotantes. 1: tamaño pequeño; 2: tamaño mediano; 3: tamaño grande.

Otro aspecto a considerar es el referente al distinto comportamiento del sistema cuando el sistema se administra con una comida, al cabo de unos 200 minutos se sitúa en una posición que puede pasar el píloro, pero si se realizan repeticidas ingestiones de alimento, es posible mantener el sistema en el estómago durante un tiempo mayor. Un mecanismo potencial para incrementar el tiempo de permanencia gastrointestinal consiste en utilizar sistemas bioadhésivos. Se sabe que la mucosa del estómago y del intestino están recubiertas por una fina película de *mucus* que puede interaccionar con diversos polímeros denominados, por esta razón, bioadhésivos. Esquemáticamente, tal como se recoge en la figura 8.24, un sistema bioadhésivo está constituido por un polímero, en el que se encuentra el principio activo; en una determinada zona del aparato digestivo se produce la interacción entre la capa de *mucus* y el polímero, y comienza a liberarse el principio activo.

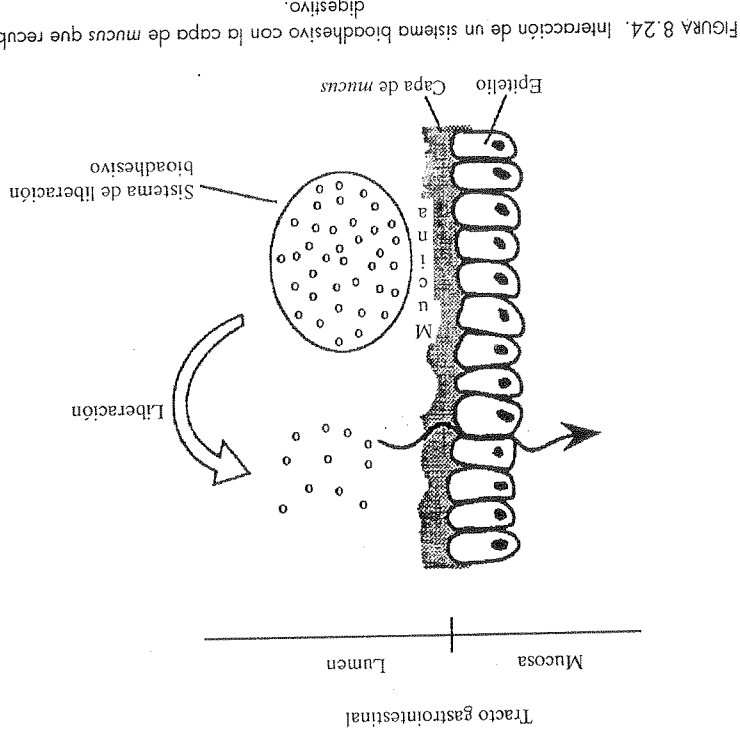


FIGURA 8.24. Interacción de un sistema bioadhésivo con la capa de *mucus* que recubre el tracto digestivo.

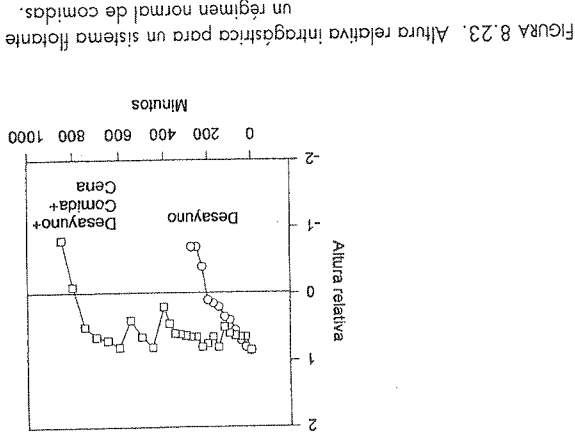


FIGURA 8.23. Altura relativa intragástrica para un sistema flotante en individuos en ayunas y con un régimen normal de comidas.

Teóricamente, un sistema bioadhesivo que se adhiere a la capa de *mucus* del estómago podría liberar un principio activo durante un largo período de tiempo. Sin embargo, en la práctica existen problemas para conseguir este objetivo. Entre ellos, cabe señalar los siguientes:

- La motilidad gástrica es lo suficientemente intensa, en particular en la fase III interdigestiva y en la fase digestiva, como para desprender el sistema de la capa de mucina.
- La renovación de la capa de mucina en el estómago es bastante intensa, lo que provoca el desprendimiento del sistema, el cual no puede volver a fijarse debido a que los puntos de unión del polímero están bloqueados por la presencia de mucina.
- El pH del estómago no es adecuado para que se produzca una bioadhesión intensa.
- El tracto digestivo no es directamente accesible para conseguir, mediante una fuerza mecánica, una primera adhesión a la mucina gástrica.

No obstante, todos estos problemas pueden superarse con el empleo de polímeros que, en lugar de adherirse a la capa de mucina, lo hagan a la membrana gastrointestinal. En esta línea se está estudiando el empleo de lectinas, que abren interesantes perspectivas en el campo de los sistemas bioadhesivos.

C) Sistemas con liberación diferida

Entre estos sistemas se pueden considerar aquellos que proporcionan una liberación selectiva a nivel colónico, la cual constituye una interesante alternativa para la administración de determinados principios activos, ya que esta parte del tracto gastrointestinal supone en ocasiones un medio menos hostil que el estómago o el intestino delgado, especialmente en lo que se refiere a la actividad enzimática. Por otra parte, el factor que confiere al colon un valor especial en la administración de moléculas activas es el elevado tiempo de permanencia de la forma de dosificación en esta zona del intestino, hecho que resulta especialmente útil tanto a la hora de prolongar la absorción sistémica de principios activos como en lo que respecta a conseguir un efecto localizado a dicho nivel.

Los tramos más favorables para que se produzca la absorción de principios activos en el intestino grueso son el ciego y el colon ascendente, en donde los contenidos son todavía fluidos, permitiendo un mejor acceso de la molécula activa a la pared intestinal. Estas zonas son también las ideales para que tenga lugar la liberación de principios activos con los que se desea un efecto local que, de este modo, podrá tener lugar a lo largo de todo el colon. Para alcanzar el colon proximal, es necesario recurrir a la administración oral, a diferencia del colon distal, al cual se puede acceder también por vía rectal.

Las formulaciones de liberación colónica son, hoy en día, objeto central de la investigación galénica por lo atractivo que resultan sus posibles aplicaciones, entre las que se pueden destacar:

- Mejora de la eficacia en el tratamiento de patologías localizadas a nivel colónico, como las enfermedades inflamatorias intestinales. La vectorización colónica permitirá reducir la dosis que se administra, con lo que disminuirá considerablemente el peligro de aparición de efectos secundarios.
- Incremento de la baja biodisponibilidad oral que presentan la gran mayoría de las moléculas peptídicas, motivada en buena medida por la degradación que sufren tanto a nivel gástrico como intestinal por parte de los enzimas proteolíticos, cuya presencia es considerablemente inferior en el colon, en donde es mayor la riqueza de enzimas procedentes de la flora microbiana (figura 8.25).
- Mejora del tratamiento de enfermedades sujetas a ritmos circadianos, como el asma o la artritis, que presentan un recrudecimiento durante la noche (asma nocturna) o bien en las primeras horas de la mañana (artritis), por lo que la liberación colónica permitiría obtener el retraso necesario para adaptar el comienzo del efecto a aquellos momentos en que los síntomas se agravan.

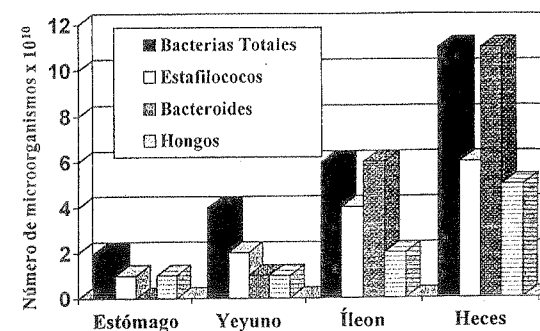


FIGURA 8.25. Contenido en microorganismos existentes en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

El éxito de la liberación colónica requiere que el principio activo alcance el colon ascendente en un tiempo preciso. Además, se debe minimizar la pérdida de principio activo como consecuencia de la actividad enzimática propia del íleon o del secuestro del principio activo por las heces ya compactadas en el colon distal.

Por ello, y de una manera general, los objetivos de una forma de dosificación oral destinada a una absorción colónica se dirigen a:

- Proteger el principio activo a lo largo de tránsito gastrointestinal hasta su llegada al colon.
- Uniformizar el tiempo de permanencia a nivel colónico.
- Asegurar el reconocimiento del sistema por parte de la mucosa colónica
- Asegurar una zona de liberación específica, que puede estar determinada por las propias características fisiológicas de la zona.

Las forma farmacéuticas de liberación colónica coinciden en la utilización de señales específicas que permiten el reconocimiento del sistema, de su llegada al colon, como son el cambio de pH que experimenta el contenido intestinal al alcanzar el colon, el tiempo de tránsito intestinal por metro relativamente constante que permite programar de manera precisa la llegada al colon o bien la presencia de enzimas procedentes de la flora bacteriana colónica (figura 8.26).

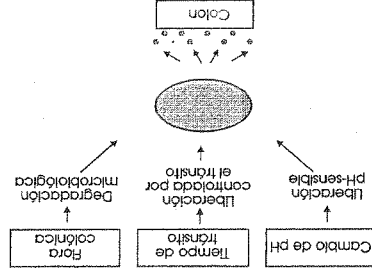


FIGURA 8.26. Principales estrategias seguidas en el diseño de sistemas de liberación colónica.

Los sistemas basados en las dos primeras alternativas utilizan polímeros pH-sensibles, por lo que su comentario se realizará bajo la denominación de *sistemas entéricos*, mientras que en lo que respecta a la tercera alternativa se engloba en las *matrices biodegradables*.

A) *Sistemas entéricos*

Uno de los métodos para proteger al principio activo de su posible degradación a nivel gastrointestinal o conseguir una acción localizada en el colon es la utilización de polímeros de solubilidad dependiente del pH.

Para este fin se han propuesto polímeros de distinta naturaleza, fundamentalmente derivados celulósicos y acrílicos. Entre ellos, los copolímeros de los ácidos metacrílico y metilmetacrílico (Eudragits) destacan como los más frecuentemente utilizados. Dependiendo de su composición, estos polímeros son insolubles a valores de pH inferiores a 6 (Eudragit L) o 7 (Eudragit S), pero se disuelven rápidamente tras la desprotonización de los grupos carboxílicos a valores superiores de pH. La utilización de esta alternativa tecnológica trata de explotar el supuesto incremento del pH que se detecta al ir avanzando en el tracto intestinal, y que alcanzaría su valor máximo a nivel del colon. Hoy en día se sabe, sin embargo, que tras un valor de $7,5 \pm 0,4$ en el íleon terminal, el pH cae hasta $6,4 \pm 0,6$ al pasar al ciego por lo que, incluso utilizando recubrimientos de Eudragit S, no se asegura una liberación específica en el colon, sino que esta comenzaría ya en las últimas porciones del intestino delgado (figura 8.27).

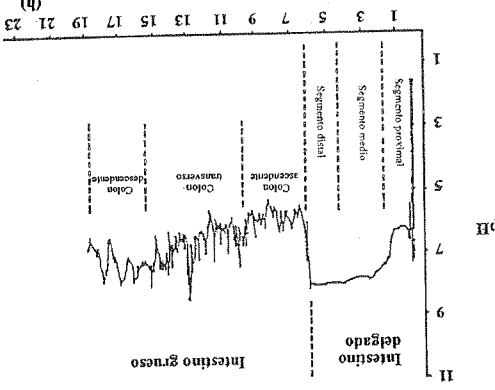


FIGURA 8.27. Variación del pH en las diferentes regiones del tracto gastrointestinal.

La mayor parte de los sistemas entéricos de liberación colónica descritos hasta el momento son cápsulas o comprimidos recubiertos fundamentalmente con Eudragit S o L, acetofthalato de celulosa o microesferas elaboradas con estos polímeros o a partir de mezclas con otras variedades poliméricas. A pesar de la limitación que supondría la falta de especificidad de estos sistemas, existen varias formulaciones comercializadas para el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal que liberan ácido 5 aminosalicílico (5-ASA) a nivel colónico. Tanto el 5-ASA como algunos corticoides utilizados para el mismo fin, así como péptidos y proteínas, han sido y son objeto de un gran número de investigaciones relacionadas con estos sistemas.

Otros sistemas se basan en la utilización del tiempo de tránsito en el intestino delgado para reconocer la llegada al colon. En este caso se recurre a un polímero entérico que se disuelve una vez que la formulación alcanza el intestino, lugar en el que comienza un período de latencia que se hace coincidir con el tiempo de permanencia en el intestino delgado (3 ± 1 horas). Algunos de estos dispositivos están constituidos por un núcleo (*pellets* o comprimidos) que incluye el principio activo, rodeado por dos cubiertas, una externa de carácter entérico (soluble a $\text{pH} > 5$) y la otra formada por un polímero hidrofílico hinchable (por ejemplo, la hidroxipropilmetilcelulosa), cuyas características condicionarán la duración del período de latencia. Bajo esta idea se ha desarrollado la cápsula entérica denominada Pulsincap®, que está constituida por un cuerpo hidrofóbico y una primera tapa hidrosoluble que se disuelve en el estómago, mientras que permanece una segunda tapa insoluble que se solubiliza cuando la cápsula alcanza el intestino delgado. Ello permite que comience a hidratarse un tapón de hidrogel, que, al cabo de un tiempo determinado, se desprende del cuerpo de la cápsula y permite la liberación del principio activo (figura 8.28).

Las minibombas osmóticas recubiertas con polímeros entéricos constituyen otro de los sistemas encuadrables dentro de esta alternativa; en este caso son las características de permeabilidad y el espesor de la membrana semipermeable las que definen el comienzo de la liberación.

B) Matrices biodegradables

Otra de las maneras de conseguir un mecanismo de liberación realmente específico a nivel de colon consiste en utilizar los mecanismos de degradación típicos de la abundante flora bacteriana existente a este nivel, y en los que intervienen fundamentalmente polisacaridasas, azorreductasas y glucosidasas. Con este fin, además de investigar distintas macromoléculas naturales, se ha recurrido también a la síntesis de polímeros específicos. Los polisacáridos naturales constituyen, dentro de esta alternativa, uno de los grupos de elección, ya que muchos de ellos atraviesan intactos el tracto gastrointestinal y sólo los enzimas bacterianos existentes en el colon son capaces de degradarlos. Las pectinas constituyen un ejemplo de estos polímeros de origen vegetal cuya degradación tiene lugar por enzimas pectinolíticas presentes en las bacterias colónicas. Así, los comprimidos matriz del pectinato cálcico (sal insoluble de la pectina) se han evaluado como posibles sistemas específicos de liberación colónica.

El sulfato de chondroitina es un mucopolisacárido soluble que puede ser utilizado también como sustrato de las bacterias existentes en el colon. La utilización de este polímero en comprimidos matriciales de liberación colónica sólo es posible si se procede a su reticulación, ya que la macromolécula original es muy hidrosoluble, por lo que no podría proteger al principio activo.

Además de los polímeros naturales, se ha desarrollado un elevado número de polímeros sintéticos degradables a nivel colónico. En muchos de ellos predominan

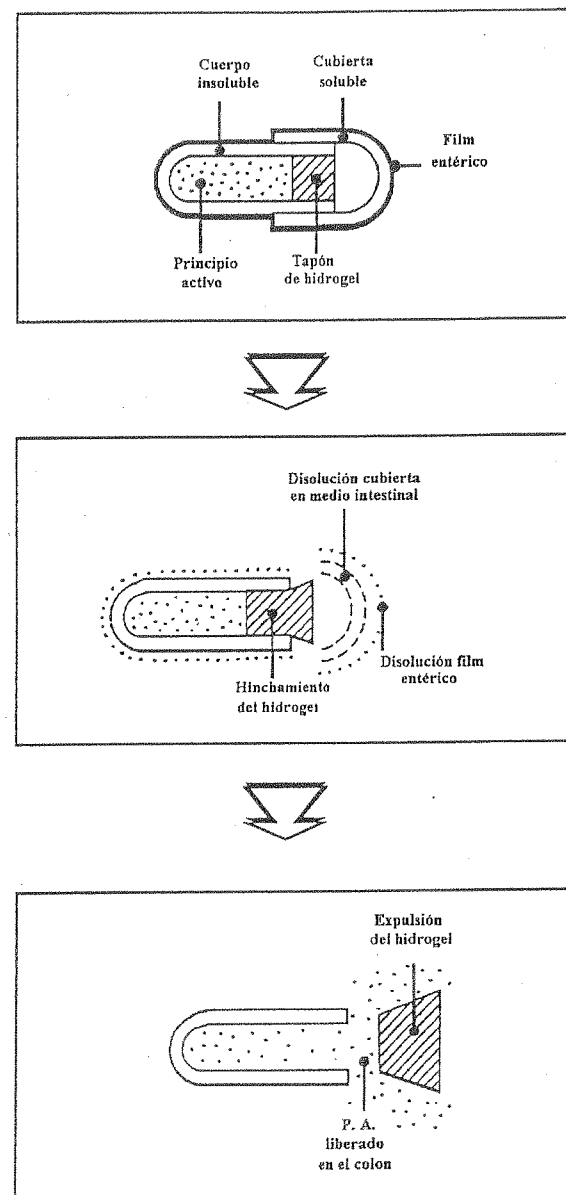


FIGURA 8.28. Esquema del funcionamiento del sistema Pulsincap®.

los enlaces azo, de tal forma que las azorreductasas se encargarán de su degradación. Como ejemplos se podrían citar el copolímero del estireno y del 2-hidroxietilmetacrilato, reticulado con divinilazobenceno, utilizado como recubrimiento de cápsulas de gelatina, o bien copolímeros sintetizados a partir del 2-hidroxietilmetacrilato y del metilmetacrilato (HEMA-co-MMA) en presencia de diferentes azocompuestos.

Otro tipo de sistemas degradables únicamente a nivel colónico son los hidrogeles sintéticos que contienen co-monómeros ácidos y enlaces azorromáticos degradables enzimáticamente. En el medio ácido del estómago, su grado de hinchamiento es muy bajo, lo que evita la posible degradación de moléculas activas, pero a medida que se incrementa el pH en el intestino delgado, el grado de hinchamiento aumenta como resultado de la ionización y repulsión de cargas. Al llegar al colon el grado de hinchamiento alcanza un valor que permite el acceso de las azorreductasas a las uniones azo, produciéndose una expansión del gel y la difusión de la macromolécula incorporada. La velocidad de degradación depende de distintos factores, como la estructura y la longitud del agente reticulante y el grado de hinchamiento del hidrogel. Los más utilizados son termopoliémeros del ácido acrílico. N-t-butilacrilamida y N,N-dimetilacrilamida, reticuladas con diferentes compuestos azorromáticos como el 4-4'-di(metacrililoilamino) azobenceno.

8.1.3. Sistemas administrados por vía percutánea

La administración de medicamentos a través de la piel, con la finalidad de conseguir un efecto sistémico, ha conducido al desarrollo de unas formas de dosificación conocidas con el nombre de sistemas transdérmicos, o TTS (*transdermal therapeutic systems*). Esta nueva forma de administración ha sido definida como un sistema destinado a su aplicación sobre una zona determinada de la piel, que sirva de soporte o vehículo para uno o varios principios activos destinados a ejercer un efecto general después de su liberación y paso a través de la piel.

Contrariamente a las clásicas formas tópicas, los sistemas transdérmicos permiten un control de la posología y el mantenimiento constante de los niveles plasmáticos del medicamento durante el tiempo de aplicación del sistema. Por ello, resultan particularmente interesantes para aquellos medicamentos que se utilizan en tratamientos prolongados, que requieren unos bajos niveles plasmáticos que deban mantenerse constantes durante largos periodos de tiempo. Por estas características, los sistemas transdérmicos han encontrado aplicación terapéutica en la administración de medicamentos como la nitroglicerina, la clonidina, la escopolamina, el estradiol, etc., y en un futuro constituirán una interesante forma de administración de algunos analgésicos y analgésicos antiinflamatorios no esteroideos.

Un sistema transdérmico está constituido por una serie de capas consecutivas, cada una de las cuales posee una función específica:

- Cubierta externa protectora, impermeable al agua y a los componentes del sistema.
 - Reservorio de principio activo en forma de gel, suspensión, emulsión, film rígido, etc.
 - Membrana (facultativa) porosa o no porosa que controla la liberación del principio activo contenido en el reservorio.
 - Capa adhesiva hipoalérgica que puede estar presente en toda superficie del sistema, sólo en los bordes o no existir en el caso de que los componentes del reservorio de principio activo posean propiedades adhesivas.
 - Lámina protectora interna, que se retira antes de aplicar el sistema sobre la piel.
- En la actualidad se señalan, para los sistemas transdérmicos, algunas de las siguientes ventajas:

- Evita los riesgos y los inconvenientes derivados de una administración i.v.
- Incrementa la biodisponibilidad y eficacia de muchos medicamentos que sufren un efecto de primer paso por vía oral.
- Mantiene de forma prolongada y constante los niveles plasmáticos dentro de rangos terapéuticos.
- Permite una excelente colaboración por parte del paciente.
- Posibilita el cese de la administración del medicamento tras la retirada del sistema de la piel.

Según la existencia o no de una membrana que controle la liberación del principio activo, los sistemas transdérmicos pueden ser de tipo matricial (carentes de membrana) o de tipo reservorio.

A) Sistemas matriciales

Los sistemas tipo matricial, pueden ser clasificados en sistemas matriciales con difusión controlada, con gradiente de difusión controlada y sistemas microrreservorios con disolución controlada.

1. Sistemas matriciales con difusión controlada

Estos sistemas están constituidos por una matriz adhesiva a base de butilacrilatos de peso molecular entre 45.000 y 65.000 daltons y ácido acrílico, adicionándose un espesante (poliacrilato sódico) y un agente de reticulación (trialquilamina). A la masa así obtenida se le incorpora el principio activo. Estos sistemas son utilizados para la preparación de TTS que contengan nitroglicerina y dinitrato de isosorbida.

La velocidad de liberación de un principio activo a partir de estos sistemas es función de la raíz cuadrada del tiempo, por lo que el mantenimiento de niveles plasmáticos sensiblemente constantes sólo se consigue durante la liberación de un pequeño porcentaje de la dosis inicial de medicamento. Este hecho se puede apreciar a la vista de los resultados que se recoge en el cuadro 8.1, referentes a un sistema que contiene nitroglicerina.

CUADRO 8.1

Características de liberación de un sistema transdérmico matricial que contiene nitroglicerina

Superficie (cm ²)	5	10	15	20	30
Contenido total de nitroglicerina (mg)	20	40	60	80	120
Nitroglicerina liberada en 24 h	2,5	5	7,5	10	15
Flujo nitroglicerina in vivo (mg/cm ² /24h)	0,05	0,05	0,05	0,05	0,05

Rendimiento: 12,5%

2. Sistemas matriciales con gradiente de difusión controlada

Para obviar el inconveniente de una liberación no constante, en este sistema se crea un gradiente de concentración de principio activo en el seno de la matriz polimérica, tal y como se puede observar en la figura 8.29.

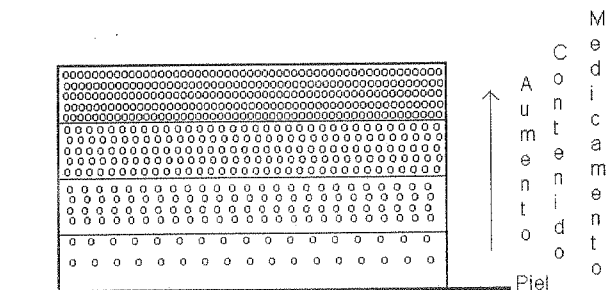


FIGURA 8.29. Sistema transdérmico con gradiente de difusión controlada.

Los estudios realizados con este sistema que contiene nitroglicerina como principio activo demuestran que la velocidad de liberación es más lenta que en el sistema anterior, pero más constante, lo que permite que en 24 horas se libere un mayor porcentaje de nitroglicerina (aproximadamente un 30% frente al 12,5%).

3. Sistema microrreservorio con disolución controlada

Está constituido este sistema por multitud de microcompartimentos hidrofílicos (de tamaño entre 10 y 40 μm) dispersados en una matriz polimérica hidrófoba (figura 8.30). El proceso de liberación del principio activo es más complejo que en los sistemas anteriores, ya que inicialmente debe difundir del compartimento acuoso a la matriz polimérica y de ésta a la piel. El ejemplo más característico de estos sistemas es el que se conoce con el nombre de Nitrodisc, que contiene nitroglicerina como principio activo.

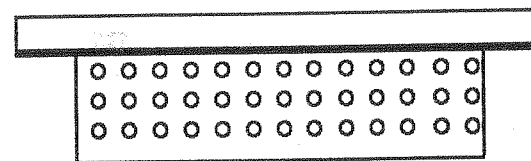


FIGURA 8.30. Sistema transdérmico microrreservorio con disolución controlada. Cada círculo representa un microrreservorio hidrofílico.

Basándose en el mismo principio, se ha desarrollado un sistema que libera simultáneamente una combinación de un progestágeno y un estrógeno; cada medicamento se libera a velocidad diferente pero constante durante un tiempo de 7 días y se emplea como dispositivo anticonceptivo transdérmico.

B) Sistemas de tipo reservorio

Los sistemas reservorio pueden diferir en su estructura según estén diseñados para contener un reservorio de medicamento sólido o líquido pero, en cualquier caso, es característica la existencia de una membrana que controla la liberación del principio activo (figura 8.31).

Como ejemplos de un sistema con reservorio para medicamentos sólidos se pueden citar el Scopoderm, que contiene escopolamina, y el Catapres, que contiene el antihipertensivo clonidina. El primero permite administrar por vía transdérmica una cantidad de 1,5 mg de escopolamina durante 3 días; el sistema debe colocarse en el lóbulo de la oreja, ya que la absorción transdérmica del medicamento varía según la zona de aplicación. El sistema Catapres libera clonidina durante 7 días, y aunque la dosis total administrada es aproximadamente la mitad que la requerida por vía oral, es frecuente la intolerancia dérmica, lo cual obliga a suspender el tratamiento por vía transdérmica.

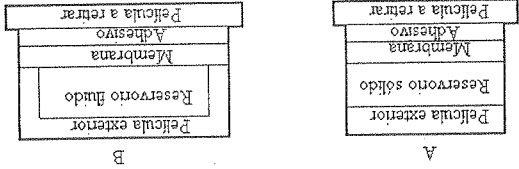


FIGURA 8.31. Sistema transdérmico tipo reservorio. A: medicamento líquido o fluido. B: medicamento sólido.

Como representante de un sistema reservorio para líquidos se pueden citar el sistema Transderm-Nitro y el Estraderm. El primero contiene una suspensión fluida de nitroglicerina que se deposita en las oquedades de una lámina de aluminio; seguidamente se coloca la membrana, que en este caso es de copolímero acetato de vinilo-etileno. A continuación se coloca la capa adhesiva para fijar el sistema a la piel, y puesto que la membrana es permeable a la nitroglicerina se produce una pequeña liberación de principio activo, lo cual asegura una dosis de ataque suficiente para cubrir el período de latencia que se presenta al existir una membrana entre el reservorio de medicamento y la piel.

El sistema Estraderm es análogo al Transderm-Nitro, pero en este caso el principio activo es el estradiol, que se utiliza para paliar el déficit hormonal durante la menopausia. El sistema se mantiene sobre la piel durante 3-4 días y el tratamiento se hace durante tres semanas, seguidas de otra de descanso.

Muchos principios activos no se pueden absorber a través de la piel a una velocidad lo suficientemente elevada como para alcanzar concentraciones terapéuticas, por lo que, en estos casos, es necesario disminuir la resistencia que ofrece la piel y particularmente el estrato córneo. Con esta finalidad se han propuesto las siguientes alternativas: empleo de promediacmentos, empleo de promotores de la absorción e iontoforésis.

1. Empleo de promediacmentos

En el caso de la administración a través de la piel, un principio activo poco lipófilo (por tanto poco permeable) puede transformarse en otro compuesto más lipófilo y éste, después de su absorción, sufre en las capas internas de la piel una transformación que origina nuevamente el principio activo. Como ejemplo de las posibilidades de empleo de promediacmentos, se puede citar el caso del estradiol. Diversos estudios han demostrado que los 3-17 diésteres del estradiol son más lipófilos y se absorben mejor a través de la piel que el estradiol. Los estudios de hidrólisis enzimática han demostrado que la constante correspondiente al grupo en 3 es mayor que la correspondiente al grupo en 17, por lo que el 17 acetato de estradiol podría considerarse

2. Empleo de promotores

La permeabilidad de la piel puede incrementarse de forma muy notable por medio de promotores de la absorción, los cuales afectan a la resistencia que ofrece el estrato córneo. Son muchas las sustancias capaces de modificar la ultraestructura del estrato córneo, pero en la práctica sólo algunos cumplen, al menos parcialmente, las siguientes condiciones:

- Ser inactivos farmacológicamente.
- No ser tóxicos ni irritantes y no provocar reacciones alérgicas.
- El agente promotor debe reducir la resistencia cutánea en una sola dirección, de tal forma que no permita la pérdida de electrolitos ni sustancias endógenas.
- Deben ser física y químicamente compatibles con la gran mayoría de los principios activos y excipientes utilizados en las preparaciones dermatológicas.
- Deben ser excelentes disolventes de los principios activos.
- Deben carecer de olor, color y sabor.

El paso de los medicamentos a través del estrato córneo puede realizarse por las células que lo constituyen (ruta transcelular o polar) o bien por las separaciones existentes entre los queratinocitos (ruta paracelular o apolar); ello justifica que promotores de absorción que actúan esencialmente sobre la ruta apolar, no tengan influencia sobre principios activos que actúan a la ruta polar actuando por hidratación e hinchamiento de la queratina, lo que provoca cambios conformacionales en su estructura. Los promotores que actúan sobre la ruta polar producen una solvatación de las regiones polares de las ceramidas y glucoséingolípidos (componentes lipídicos del estrato córneo).

Los agentes tensioactivos presentan probablemente un doble mecanismo, ya que afectan a la estructura terciaria de las proteínas, pudiendo incluso producir su desnaturalización, y favorecen la disolución de los lípidos del estrato córneo. Los agentes tensioactivos tienen, en su estructura, una región polar y una cadena apolar, y se ha comprobado que los que poseen una cadena de 12 carbonos, en el caso de los alquil sulfatos, son los que mejor actúan como promotores, puesto que son lo suficientemente lipófilos como para disolver los lípidos del estrato córneo, y lo suficientemente hidrófilos como para modificar la estructura de la queratina.

Es bastante frecuente recurrir al empleo de sistemas binarios que actúan tan bien sobre la ruta polar como sobre la no polar. Uno de los mejores sistemas está

constituido por un ácido graso insaturado, como por ejemplo el ácido oleico, y un diol, como el propilenglicol. Otra mezcla bastante utilizada está constituida por laurocapram y propilenglicol.

El uso de los promotores de absorción transdérmica ha dado lugar al desarrollo de nuevos sistemas como los que se recogen en la figura 8.32. El primero de ellos tiene un reservorio con el principio activo y el promotor de la absorción, una membrana que controla el paso del principio activo pero no el del promotor, y finalmente una membrana adhesiva que permite la fijación del sistema a la piel. Este sistema presenta la limitación de que el promotor puede modificar las propiedades adhesivas de la capa que está en contacto con la piel. El segundo sistema tiene la capa adhesiva limitada a los bordes del sistema; la capa que está en contacto con la piel lleva una cantidad de promotor y de principio activo suficiente para ejercer una rápida respuesta, y presenta también una membrana que controla la liberación, tanto del promotor como del principio activo que se encuentran en el reservorio.

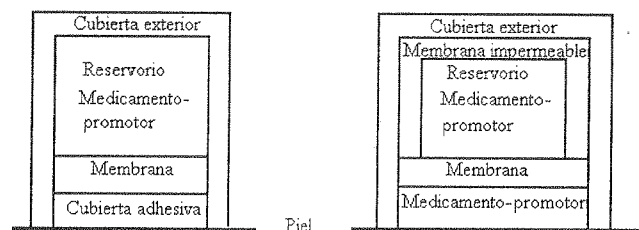


FIGURA 8.32. Esquema de dos sistemas transdérmicos que contienen un promotor.

3. Iontoforesis

Es una técnica que permite un notable incremento en la penetración a través de la piel cuando se aplica una corriente eléctrica (figura 8.33). En los últimos años esta técnica, conocida a principios del presente siglo, ha suscitado un gran interés, ya que permite de forma segura, cómoda y económica, controlar el paso de moléculas, cargadas o no, a través de la piel. Entre las últimas aplicaciones con mayor atractivo de la iontoforesis aparece la posibilidad de administrar péptidos por vía transdérmica.

8.1.4. Sistemas de liberación controlada para vía parenteral

La utilización de la vía parenteral para la administración de medicamentos presenta una serie de ventajas, como son la elevada biodisponibilidad, la ausencia del

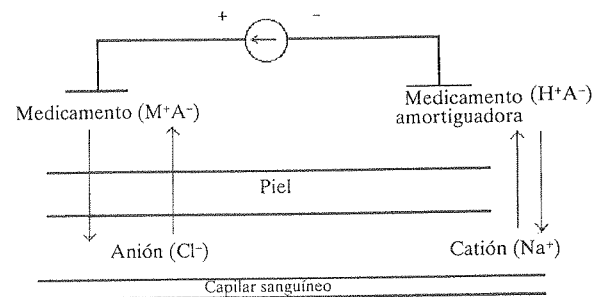


FIGURA 8.33. Esquema de un sistema de iontoforesis.

efecto de primer paso, el acceso del principio activo a la circulación sistémica sin necesidad de salvar barreras fisiológicas y, más recientemente, la posibilidad de controlar la liberación de moléculas durante largos períodos de tiempo (varios meses); asimismo, es la vía de elección para la administración de principios activos de carácter peptídico o proteico. La disponibilidad actual de muchas macromoléculas de indudable interés terapéutico, pero con una semivida muy corta, ha contribuido a incrementar el interés de la vía parenteral para la administración de medicamentos.

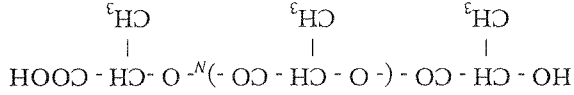
A) Polímeros para vía parenteral

La aparición de polímeros sintéticos de naturaleza bien definida, aptos para su utilización biomédica, con una velocidad de liberación del principio activo constante y fundamentalmente de carácter biodegradable, lo cual permite evitar la retirada del sistema una vez que se ha liberado el principio activo, ha contribuido a incrementar el interés de la liberación controlada de principios activos por vía parenteral.

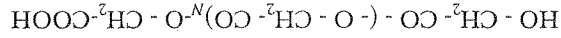
De los diversos tipos de polímeros biodegradables que se han propuesto para la vía parenteral destacan los ácidos polilácticos-poliglicólicos y copolímeros, los poliepsilon-caprolactona, los polioctoésteres y los polianhídridos. Todos ellos son de carácter hidrófobo y en su degradación originan monómeros no tóxicos y fácilmente excretables.

1. Ácidos polilácticos-poliglicólicos y copolímeros

Los ácidos poliláctico y poliglicólico constituyen los polímeros y copolímeros estudiados en mayor profundidad. La estructura del ácido poliláctico es:



Por su parte la estructura del ácido poliglicólico es:



Estos polímeros fueron desarrollados inicialmente como suturas reabsorbibles y debido a que en su degradación originan ácidos láctico y glicólico, respectivamente, han sido ampliamente estudiados como polímeros bioerosionables de administración por vía parenteral.

Los copolímeros de DL-láctico y glicólico se muestran completamente amorfos para un porcentaje de ácido glicólico comprendido entre el 25 y 65 mol % (figura 8.34). No obstante, los copolímeros situados fuera de los límites señalados, así como los homopolímeros, normalmente semicristalinos, pueden ser obtenidos en forma amorta por enfriamiento brusco del producto fundido aunque existe una tendencia hacia la cristalización transcurrido un cierto tiempo.

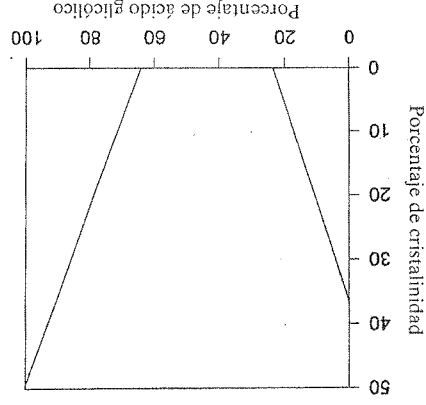
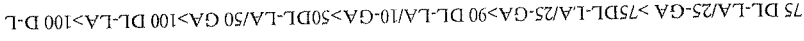


FIGURA 8.34. Porcentaje de cristalinidad en copolímeros DL-láctico-glicólico.

La biodegradación de los ácidos polilácticos ópticamente activos, de estructura semicristalina, y del ácido poliglicólico es lenta (semivida de 6,6 meses para el

El ácido láctico presenta un carbono asimétrico, y el L poliláctico es el que presenta una semivida de biodegradación más elevada. En función de los factores comentados, y para pesos moleculares similares, se puede establecer la siguiente secuencia de velocidad de biodegradación de polímeros o copolímeros del ácido láctico (DL-LA) y glicólico (GA):



Actualmente existen en el mercado farmacéutico diferentes especialidades que contienen diversos análogos sintéticos de la LHRH, como la nafarelina, el decapetil y el leuprolide. Todos ellos se emplean en forma de suspensión microparticulada o pequeños implantes, de un mes de duración, para el tratamiento del cáncer de próstata testosterona dependiente.

Otra formulación inyectable a base de micropartículas de ácido poliláctico contiene bromocriptina, para su liberación durante un mes, y se usa en el tratamiento de prolactinomas. Otros medicamentos incluidos en microsféras son la noretisterona, utilizada como anticonceptivo con una duración de 3 a 6 meses; los antineoplásicos, los antagonistas de narcóticos, los antibióticos, los anestésicos locales y las vacunas.

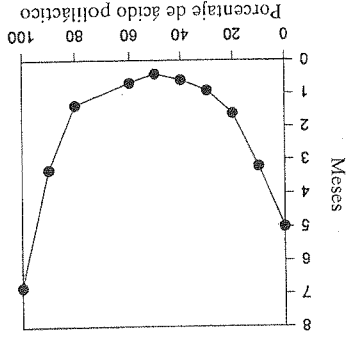


FIGURA 8.35. Semivida de degradación en ratos de diferentes copolímeros láctico-glicólico.

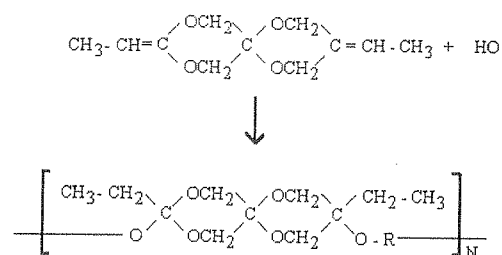
L-poliláctico y 5 meses para el poliglicólico). La erosión es de tipo homogéneo, por lo que no tiene lugar a la misma velocidad en todo el sistema; comienza en las zonas amorfas, más fácilmente accesibles al agua, y continúa en la zona cristalina a menor velocidad. Los copolímeros se degradan más rápidamente, ya que, como se puede apreciar en la figura 8.35, la semivida para el copolímero 50:50 es de aproximadamente una semana.

2. Poliepsiloncaprolactona

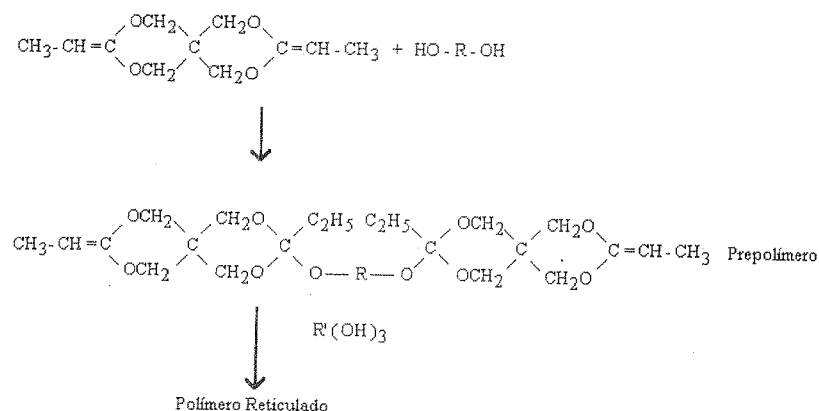
Este polímero, así como los copolímeros con DL-láctico, se han utilizado en la preparación de sistemas de liberación controlada por vía parenteral. La poliepsiloncaprolactona es un polímero semicristalino y en comparación con los ácidos polilácticos y sus copolímeros es relativamente poco hidrófilo. La incorporación de DL-láctico disminuye el grado de cristalinidad y, en consecuencia, aumenta la biodegradación del copolímero.

3. Poliortoésteres

Constituyen los primeros polímeros investigados que presentando una adecuada biocompatibilidad sufren un proceso de bioerosión heterogénea o en la superficie. Heller y col. han propuesto la utilización de poliortoésteres obtenidos por adición de polioles al 3,9 tetraoxaspiro 5,5 undecano:



También es posible preparar un prepolímero, que se presenta como un líquido viscoso a la temperatura ambiente, y realizar la reticulación con un triol:



Este procedimiento es particularmente útil, porque el principio activo puede ser incorporado al polímero sin hacer uso de disolventes o temperaturas elevadas; para ello, el medicamento y el triol se mezclan a temperatura ambiente y la mezcla se reticula a una temperatura inferior a 40 °C.

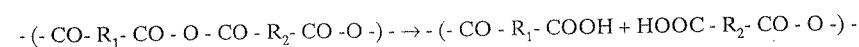
La bioerosión de los poliortoésteres puede ser modificada dentro de amplios rangos por medio de ácidos, incorporados a la matriz polimérica, pero en estos casos no es posible mantener una erosión superficial más de una semana. Mejores resultados se obtienen si se emplean anhídridos de los ácidos ftálico o 2,3 pirindicarboxílicos. Finalmente, el entorno ácido necesario para acelerar la bioerosión de poliortoésteres se puede conseguir utilizando dioles con grupos carboxilo, como por ejemplo el ácido 9,10 dihidroxiesteárico.

Las uniones ésteres de estos polímeros pueden ser estabilizadas en medio básico, para lo cual se adiciona a la matriz polimérica hidróxido magnésico, con lo que la hidrólisis sólo se puede producir una vez que la base ha sido eluida o neutralizada.

Hasta el momento, los poliortoésteres han sido utilizados como implantes capaces de ceder levonorgestrel durante un año.

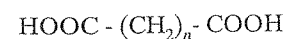
4. Polianhídridos

Están constituidos por unidades monoméricas unidas por enlaces anhídrido. La degradación del polímero tiene lugar por rotura de dichos enlaces, lo que da lugar a dos grupos ácido-carboxílico:



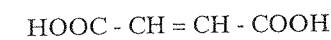
Los primeros polianhídridos estudiados con vistas a su utilización biomédica fueron de la serie de los poli-carboxifenoxialcanos y dentro de ellos fue el poli (bis-p-(carboxifenoxi) metanol) el que abrió las puertas hacia la liberación controlada de medicamentos. La curva de bioerosión de este polímero se caracteriza por un período de inducción inicial seguida de una cinética de pseudoorden 0. El período de inducción se considera debido a una hidrólisis no productiva de las uniones anhídrido de las moléculas de polímero presentes en la superficie del sistema.

Los monómeros utilizados para la obtención de los diferentes polianhídridos pueden ser los siguientes:



$n = 8$ ácido sebáico (AS)

$n = 10$ ácido dodecanoico (AD)



Ácido fumárico (AF)

incluye en matrices poliméricas con biodegradación homogénea y en cambio es estable cuando se incluye en un polímero constituido por CFP-AS (80:20). Otro aspecto investigado con los polianhidridos es su utilización como sistemas matriciales en el tratamiento de tumores cerebrales malignos. Los polianhidridos muestran un futuro prometededor en el campo de la liberación controlada de medicamentos por vía parenteral. En la actualidad, aunque la mayoría de los estudios giran en torno a la incorporación de distintas moléculas, algunos se encuentran ya en fase clínica, hecho que señala lo que puede ser una no muy lejana presencia de estos sistemas en el mercado.

B) Diseño y desarrollo de sistemas de liberación controlada por vía parenteral

Existen muchos factores que se deben tomar en consideración, y la duración del efecto es uno de ellos. Para conseguir una adecuada duración del efecto se debe tener en cuenta la potencia del principio activo, las limitaciones físicas y químicas del sistema de liberación controlada seleccionado, requisitos clínicos, la aceptación del paciente, etc.

La cantidad de principio activo requerido, que está relacionada con su actividad y la eficacia del sistema de liberación, así como la cantidad de excipiente requerido determinan la máxima duración del proceso de liberación de tal forma que cuanto más potente sea un principio activo y menor la cantidad de excipientes, más se podrá extender la duración del proceso de liberación. Así por ejemplo, para la administración de un sistema microparticular por vía intramuscular o subcutánea, se aconseja un volumen máximo de 1,5 ml con un contenido máximo en sólidos de un 20-30%, lo que representan unos 300-500 mg de micropartículas; si estas contienen un 10% de principio activo, se tendría de éste unos 30-50 mg, lo que permitiría diseñar un sistema que liberase entre 1-1,7 mg/día de principio activo durante un mes.

En otras ocasiones conviene ajustar la duración del proceso de liberación a la frecuencia de las visitas médicas que debe realizar el paciente, de tal forma que si un sistema con este tiempo de duración.

Todo este conjunto de aspectos determinan que, aunque sea posible diseñar sistemas para que liberen un principio activo durante un tiempo de 6 o 12 meses, en la práctica se utilizan fundamentalmente los que requieren una administración de entre 1-3 meses.

Otro aspecto que hay que considerar es la selección del excipiente. Se utilizan aquellos que están aceptados para su utilización por vía parenteral, que dan lugar a partículas de tamaño adecuado, que son compatibles con el principio activo, que originan sistemas que son estables desde el punto de vista físico como químicamente y con una eficacia y un rendimiento de encapsulación adecuados. La preparación de las micropartículas se realiza recurriendo a la microencapsulación, y aunque existen numerosos procedimientos, sólo se utilizan, en el caso

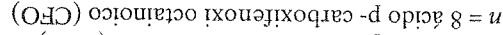
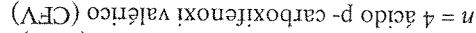
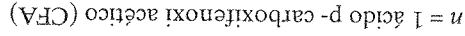
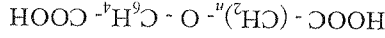
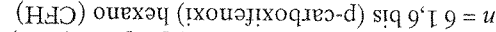
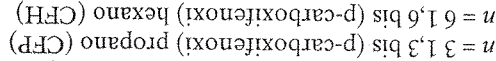
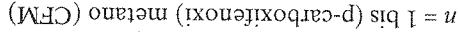
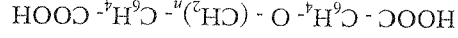
En estado sólido los polianhidridos aromáticos, como el p-(CFM) y el p-(CFH), mantienen su peso molecular cuando se almacenan en atmósfera seca o a vacío a 21 °C. Por el contrario, los polianhidridos alifáticos, como el p-(AS) y el p-(AD), muestran un descenso en su peso molecular cuando se conservan en las condiciones mencionadas. En el caso de copolímeros del CFP y el AS, el peso molecular disminuye en la medida en que aumenta el contenido en AS. De todo ello se desprende la conveniencia de conservar los polianhidridos a vacío y, en función del tipo, a temperatura ambiente o a -20 °C.

La importancia del peso molecular de los polianhidridos, desde el punto de vista de su utilización en formulaciones de liberación controlada, es radical, dada su influencia en la velocidad de erosión del sistema y, consecuentemente, en la liberación de los principios activos. En este sentido se ha puesto de manifiesto que la velocidad de liberación no se ve afectada, si bien el tiempo durante el cual transcurre la liberación se altera en gran medida.

Otros factores que influyen en la bioerosión de los polianhidridos son:

- El pH del medio en el que se encuentra el sistema (es tanto más rápida cuanto mayor sea el pH del medio).
- En los polianhidridos bis (p-carboxifenoxialcanos) el número de grupos metileno condiciona la hidrofobicidad y con ello el proceso de bioerosión.
- Método de preparación del polímero.
- Forma geométrica del sistema (microesferas, cilindros, etc.) y método de preparación del sistema (ya que ello influye en la porosidad y rugosidad de la superficie).

Uno de los aspectos más interesantes que presentan los polianhidridos es que su bioerosión se realiza en la superficie, por lo que se pueden incluir en las matrices poliméricas, medicamentos que se degradan con pequeñas trazas de humedad, como sucede, por ejemplo, con el citostático BCNU, el cual es inestable cuando se



de preparaciones parenterales, las técnicas de atomización, separación de fases y evaporación del solvente.

Por otra parte, los preparados parenterales deben cumplir unos requisitos de calidad muy estrictos en cuanto a esterilidad, disolventes orgánicos residuales, partículas con tamaño que puedan ser fácilmente inyectadas, estabilidad, etcétera.

C) Futuro de las preparaciones parenterales de liberación controlada

A medida que se van introduciendo péptidos y proteínas en el campo terapéutico, crece el interés en el desarrollo de preparados microencapsulados para administración parenteral. En general, las proteínas son más difíciles de encapsular que los péptidos, debido a su mayor peso molecular, menor solubilidad en general, y fundamentalmente porque la estructura de la proteína no se debe modificar durante el proceso de microencapsulación, lo cual plantea difíciles problemas de resolución en la práctica.

Un aspecto altamente interesante es la capacidad que presentan las micropartículas de incrementar la inmunogenicidad de péptidos y proteínas. Si las micropartículas poseen un tamaño inferior a los 10 micrómetros, pueden ser fácilmente fagocitadas por los macrófagos y dar lugar a la producción de anticuerpos. En el caso de las vacunas, este fenómeno resulta muy interesante, porque las microsferas pueden aumentar la inmunogenicidad de un antígeno de bajo título. Sin embargo, para péptidos y proteínas que producen anticuerpos, este efecto constituye una desventaja.

En la actualidad no existe duda de que los sistemas de liberación controlada por vía parenteral van a ejercer una gran influencia en la industria farmacéutica, especialmente por la posibilidad de liberar de forma eficaz los futuros medicamentos obtenidos por biotecnología.

8.1.5. Sistemas de liberación controlada para la vía oftálmica

La zona externa del ojo es una zona de administración de medicamentos, pero debido a su función en el órgano de la visión existen numerosos mecanismos, fuertemente desarrollados, para realizar la eliminación de partículas extrañas que puedan modificar la visión. Ello determina que, con los colirios y pomadas oftálmicas, la biodisponibilidad de los medicamentos en el área precorneal esté limitada a valores del 1 al 10%. En los últimos años, la formulación de medicamentos de uso oftálmico se ha centrado en gran parte en la consecución de formas de liberación controlada que se pueden clasificar en sistemas reservorio tipo matricial y los látex o pseudolátex.

A) Sistemas reservorio tipo matricial

Dentro de los sistemas reservorio tipo matricial, el ejemplo más típico y el que ha alcanzado mayor popularidad es el Occusert®, desarrollado en 1974 para el tratamiento del glaucoma con pilocarpina. Tal como se puede observar en la figura 8.36, el sistema está constituido por un reservorio de pilocarpina base en un gel de alginato, rodeado por dos membranas de copolímero polietileno-acetato de vinilo y un anillo de la misma composición, pero opacificado con óxido de titanio para visualizar el sistema.

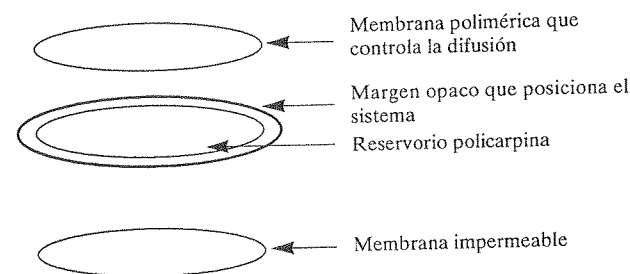


FIGURA 8.36. Esquema del sistema oftálmico Occusert®.

El exceso de pilocarpina que permanece en el reservorio al cabo de una semana, tiene por objeto mantener una velocidad de liberación constante. Tal como se puede observar en la figura 8.37 la liberación de pilocarpina se hace a velocidad constante (cinética de orden 0) después de un período de 24 horas. La velocidad de liberación de la pilocarpina, para tiempos inferiores a 24 horas, es mayor que la que muestra el sistema una vez alcanzado el equilibrio, pero esta mayor liberación no supone la aparición de efectos tóxicos, ya que la cantidad total de pilocarpina liberada es inferior a la cantidad existente en una gota de solución de pilocarpina al 4%.

La membrana polimérica es permeable al alcaloide pero poco permeable al agua, ya que, en caso contrario, se crearía un flujo osmótico del exterior al interior del sistema. Tras numerosos estudios, que han demostrado la buena tolerancia del sistema con la mucosa ocular, se han comercializado dos tipos de Occusert, conocidos con los nombres de Pilo 20 y Pilo 40, cuyas características se encuentran recogidas en el cuadro 8.3.

El sistema Occusert Pilo® presenta importantes ventajas con respecto a la instilación de gotas de un colirio de pilocarpina; así, por ejemplo, el tratamiento del glaucoma con soluciones de pilocarpina implica su instilación cada seis horas y la

consiguiente miosis y modificación de la agudeza visual tanto próxima como lejana. Con el sistema Occuser Pilo® no se produce modificación de la agudeza visual ni de la retracción. El sistema Occuser® ha sido también utilizado para otros medicamentos como la adrenalina y la adrenalina-pilocarpina.

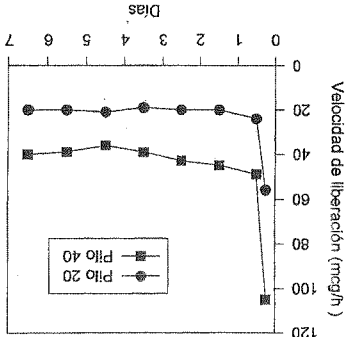


FIGURA 8.37. Velocidad de liberación de la pilocarpina a partir de Occuser Pilo 20® y Pilo 40®.

CUADRO 8.3

Características de los sistemas Occuser Pilo 20® y Pilo 40®

CARACTERÍSTICAS			
Velocidad de liberación (mcg/h)	20	40	
Dosis total del sistema (mg)	5	11	
Duración actividad terapéutica (días)	7	7	
Dosis liberada de medicamento (mg)	3,4	6,7	

La utilización de sistemas latex y pseudolatex se basa en que si la viscosidad de un preparado oftálmico se incrementa por encima de un determinado valor, la duración de la respuesta farmacológica producida por el medicamento que contiene la preparación se aumenta considerablemente. Sin embargo, la utilización de sistemas de elevada viscosidad da lugar a problemas de administración y tolerancia. Recientemente se han propuesto sistemas cuya transición sol-gel se sitúa sobre los 35 °C, con lo que son sistemas fluidos a la temperatura ambiente, pero que al ser

B) *Sistemas latex y pseudolatex*

8.2. Vectorización

8.2.1. Concepto

El concepto de vectorización surge como respuesta a los inconvenientes que representa la distribución tisular indiscriminada que sufren los principios activos en una terapia sistémica convencional. Esta distribución no selectiva es la responsable de que sólo una fracción, más o menos importante, de la dosis administrada pueda alcanzar el tejido diana, mientras que el resto de la misma se distribuye a otros órganos o tejidos, con el consiguiente riesgo de que aparezcan efectos secundarios no deseados. El objetivo de la vectorización es la liberación del principio activo de forma preferente a nivel del órgano o célula diana. De este modo es posible acentuar el efecto farmacológico y reducir los efectos colaterales adversos. Una de las estrategias propuestas para conseguir esta liberación selectiva se basa en el empleo de transportadores de medicamentos, los cuales han de cumplir los siguientes requisitos:

— Tamaño y forma adecuados para la vía de administración a la que se destinan. Para una administración intravenosa, el tamaño ha de ser lo más pequeño posible (siempre inferior a 1 micra), con objeto de evitar la obstrucción de los capilares sanguíneos. Los sistemas transportadores para vías extra-vasales presentan requisitos menos estrictos; se admiten formas y tamaños diversos.

aplicados sobre la córnea, aumentan la temperatura y adquieren una notable viscosidad. Más interesantes y prácticos resultan aquellos sistemas cuya transición sol-gel es función del pH, de tal forma que el preparado oftálmico presenta un pH inicial de 4,5 y es fluido, pero cuando se aplica sobre la córnea y se mezcla con las lágrimas, aumenta el pH y se produce un incremento muy notable de la viscosidad del sistema. Algunas soluciones de polímeros cuya viscosidad es pH dependiente presentan características bioadhesivas sobre la córnea, lo cual permite incrementar de forma muy notable el tiempo de permanencia del preparado en la superficie corneal y, con ello, un mayor tiempo de liberación del principio activo.

En la práctica, la utilización de polímeros cuyas soluciones acuosas cambian de viscosidad en función del pH o de la temperatura presentan ciertas limitaciones, como son el que estos sistemas tienen una elevada concentración de polímero y frecuentemente poseen propiedades tensioactivas que dan lugar a problemas de tolerancia. Esta situación no se presenta en el caso de polímeros cuya viscosidad, en solución acuosa, es función de la concentración iónica. En este sentido el polímero Gelrite, en solución acuosa al 0,6%, da lugar a un gel por acción del ion sodio existente en las lágrimas.

- Biocompatibilidad y biodegradabilidad. Los sistemas transportadores de medicamentos deben ser biocompatibles y biodegradables. Además, los productos de degradación que se formen a partir del material constitutivo del sistema deben ser no tóxicos y fácilmente eliminables.
- Adecuada capacidad de asociación de principios activos. La asociación principio activo-transportador ha de ser lo suficientemente estable como para que no se produzca una liberación prematura de la molécula activa, pero, al mismo tiempo, debe ser reversible para que, en el lugar de acción, el principio activo se libere en las mejores condiciones para que produzca su efecto terapéutico con la máxima eficacia.
- Facilidad para su producción a gran escala y en condiciones de esterilidad.
- Estabilidad durante el almacenamiento. En este sentido se ha de garantizar que las propiedades fisicoquímicas del transportador y el principio activo se mantengan sin variación en las condiciones de almacenamiento preestablecidas.

8.2.2. Sistemas transportadores de medicamentos

Dentro de los sistemas transportadores de medicamentos desarrollados hasta el momento, los que suscitan mayor interés son los sistemas coloidales, debido sin duda a su capacidad de transportar cantidades importantes de principios activos. Entre ellos los más interesantes son los liposomas y las nanopartículas.

A) Liposomas

Son estructuras vesiculares constituidas por una o más bicapas lipídicas concéntricas que encierran un número igual de compartimentos acuosos. Estas bicapas lipídicas están formadas, fundamentalmente, por fosfolípidos y colesterol, y se organizan de forma similar a las membranas celulares. Los principios activos que se incorporan a estas estructuras presentan diferente localización en función de su solubilidad, de modo que los principios activos lipófilos se asocian a las bicapas lipídicas que constituyen la pared del liposoma, mientras que los hidrofílicos lo hacen en los compartimentos acuosos.

Se pueden distinguir varios tipos de liposomas atendiendo sobre todo a su tamaño y al número de bicapas de fosfolípidos que forman la pared (figura 8.38):

- *Liposomas multilaminares (MLV)*. Formados por varias láminas o bicapas y varios compartimentos acuosos concéntricos. Son los que presentan un mayor tamaño, comprendido entre 0,5 y 5 micras.
- *Liposomas unilaminares (UV)*. Formados por una única lámina o bicapa y un solo compartimento acuoso central. Dentro de ellos hay que diferenciar:

- *Liposomas unilaminares pequeños (SUV)*. Tienen un tamaño comprendido entre 25 y 200 nm aproximadamente.
- *Liposomas unilaminares grandes (LUV)*. Tienen un tamaño comprendido entre 200 nm y 1 micra.

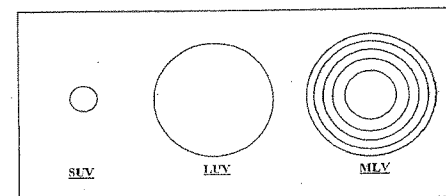


FIGURA 8.38. Representación esquemática de los diferentes tipos de liposomas.

1. Procedimientos de elaboración

Los liposomas se forman a partir de diferentes fosfolípidos, con o sin colesterol. Normalmente, los fosfolípidos son fosfatidilcolinas naturales o sintéticas (dimiristoil, dipalmitoil o diesteroilfosfatidilcolinas), cuyas características se recogen en el cuadro 8.4. También es posible utilizar otros fosfolípidos, como las esfingomielinas o las lisofosfatidilcolinas, pero en estos casos es siempre necesaria la adición de colesterol.

CUADRO 8.4

Principales características de los lípidos que se utilizan en la preparación de liposomas

LÍPIDO	CARACTERÍSTICAS
Fosfatidilcolina de yema de huevo	Componente mayoritario utilizado con más frecuencia.
Dipalmitoilfosfatidilcolina	Fosfolípido sintético totalmente saturado
Diesteroilfosfatidilcolina	Fosfolípido menos permeable a la fase acuosa que la fosfatidilcolina
Esfingomielinas	Utilizadas en estudios inmunológicos. Aumenta la estabilidad de los liposomas <i>in vivo</i>
Colesterol	Reduce la permeabilidad de las películas de fosfatidilcolina
Estearilamina	Confiere carga positiva. Puede resultar tóxica para las células
Dicetilfosfato	Confiere carga neta negativa. Puede ser tóxico para las células
Ácido fosfatídico	Confiere carga neta negativa
Cardiolípido	Lípido antigénico que se utiliza en aplicaciones inmunológicas
Fosfatidiletanolamina	No da lugar a vesículas cerradas. Se usa cuando se quiere pegar algún material a la superficie del liposoma
Lisofosfatidilcolina	Aumenta la permeabilidad del liposoma. Puede favorecer la fusión de los liposomas con las células.

A los fosfolípidos señalados se pueden añadir otros, bien aniónicos o catiónicos, que confieren a los liposomas una carga neta superficial positiva o negativa, lo que se traduce en la aparición de fenómenos electrostáticos entre las diferentes lamíneas que constituyen el liposoma.

El colesterol en la membrana del liposoma da lugar a una modificación de las características de la misma, ya que tiene lugar una compactación de la pared, un aumento de la temperatura de transición de fase y una disminución de la permeabilidad cuando la membrana del liposoma está en estado fluido. Si la membrana está en estado de gel, el efecto que se produce es justamente el contrario.

El número de procedimientos descritos hasta la fecha es muy elevado, bien por que se pretende adaptar el tipo de técnica a la naturaleza del principio activo que se desea incorporar al sistema, o porque se busca una garantía de estabilidad que haga factible la utilización del sistema durante un período de tiempo suficiente-mente prolongado. En cualquiera de ellos se incluye una etapa de hidratación de los lípidos constitutivos de la pared, y como resumen general de los métodos propuestos hasta el momento, se puede aceptar el esquema que se representa en la figura 8.39.

El procedimiento más simple, y también el primero, es el que se representa en la figura 8.40. A grandes rasgos, se disuelven todas las sustancias que van a constituir la estructura del liposoma en un disolvente orgánico (por ejemplo, clo-

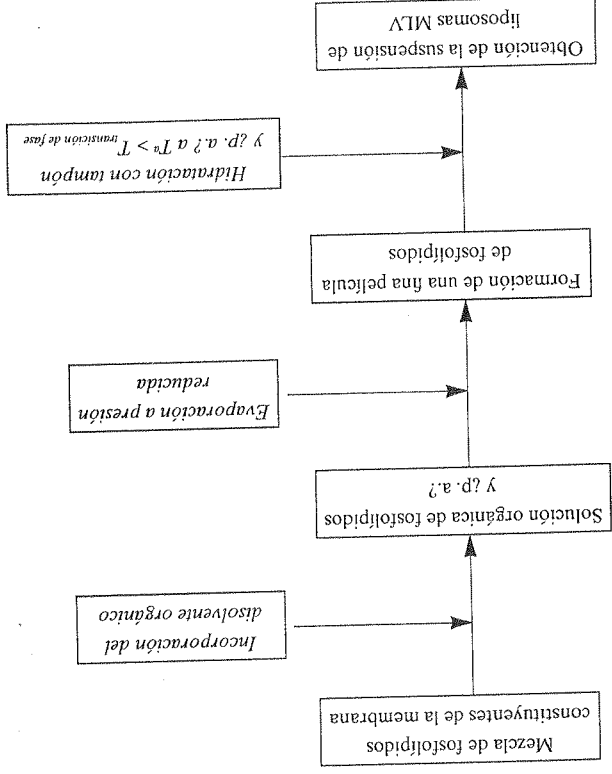
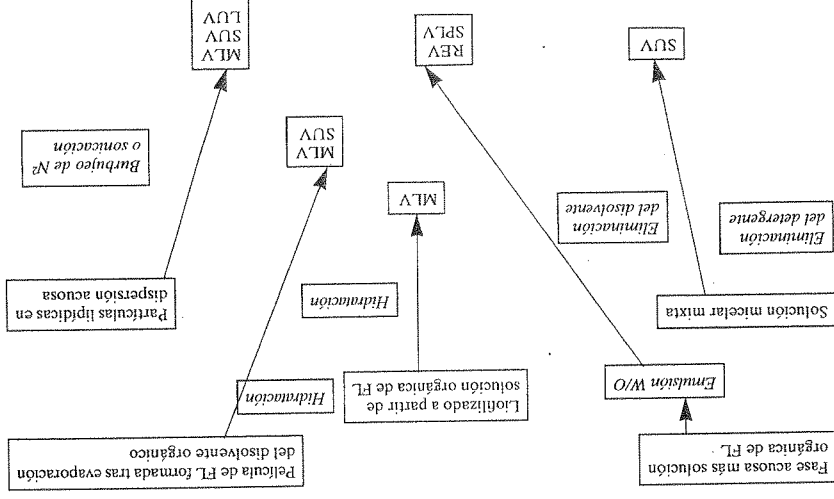


FIGURA 8.40. Preparación de liposomas multilaminares (MLV) por el procedimiento clásico de hidratación de una fina película de fosfolípidos.

FIGURA 8.39. Representación esquemática de los procedimientos más utilizados para la obtención de liposomas, incluyendo el tipo de vesícula a que da lugar cada uno ellos. MLV: liposomas multilaminares; SUV: liposomas unilaminares pequeños; LUV: liposomas unilaminares grandes; REV: liposomas obtenidos por evaporación en fase reversa; SPLV: liposomas estables plurilaminares.



La capacidad para incorporar solutos en el interior varía en función del tipo de liposoma. Así, los multilaminares resultan moderadamente eficaces, mientras que los unilaminares de tamaño pequeño, aunque interesantes por su homogeneidad y reproducibilidad, se muestran francamente ineficaces a la hora de incorporar sustancias activas. Una solución de compromiso entre tamaño y eficacia de encapsulación es lo que se ha buscado con la elaboración de liposomas unilaminares grandes que, por presentar un espacio central más voluminoso, son capaces de admitir una cantidad de principios activos solubles en agua hasta tres o cuatro veces mayor. Estos liposomas unilaminares grandes se pueden obtener fundamentalmente por evaporación en fase reversa de soluciones de fosfolípidos en cloroformo o éter etílico, o por eliminación del detergente.

Además de las características de los liposomas en los que se incluyen, un factor determinante para la encapsulación eficaz de un principio activo son sus propias características físicoquímicas. Como ya se ha indicado, si se trata de un principio activo de carácter polar, se incorporará disuelto en el espacio interno acuoso del liposoma, mientras que si es de tipo apolar permanecerá asociado a las bicapas de fosfolípidos que constituyen la pared.

2. Comportamiento *in vitro* e *in vivo*

El interés que suscitan los liposomas como vectores o portadores de medicamentos depende, en gran medida, de su capacidad para lograr que cumplan dos objetivos fundamentales:

- Alcanzar las células del tejido diana.
- Colocar el principio activo en la situación más favorable para que produzca su efecto.

Para conseguir que se cumplan ambos objetivos es necesario que la célula diana y el liposoma entren en contacto. Esta interacción se puede producir sobre todo por uno de los cuatro mecanismos que se recogen en la figura 8.41:

- Endocitosis por células con capacidad fagocitaria del sistema reticuloendotelial, como macrófagos o neutrófilos.
- Adsorción en la superficie celular a través de uniones débiles e inespecíficas de carácter hidrofóbico o electrostático, o de interacciones específicas con componentes de la superficie celular.
- Fusión con las membranas de las células sanguíneas por inserción de los lípidos de la pared del liposoma en dichas membranas, produciéndose al mismo tiempo el vertido del contenido del liposoma en el citoplasma de la célula sanguínea.

- Transferencia lipídica entre los fosfolípidos del liposoma y los componentes de las membranas celulares o subcelulares, sin que se produzca la incorporación del contenido del liposoma.

Resulta casi siempre complicado establecer el mecanismo operativo en cada caso y si pueden actuar más de uno al mismo tiempo. No obstante, la posibilidad de que, al menos en determinadas circunstancias, estos mecanismos puedan producirse ha sido confirmada a través de cultivos celulares efectuados con diferentes líneas celulares.

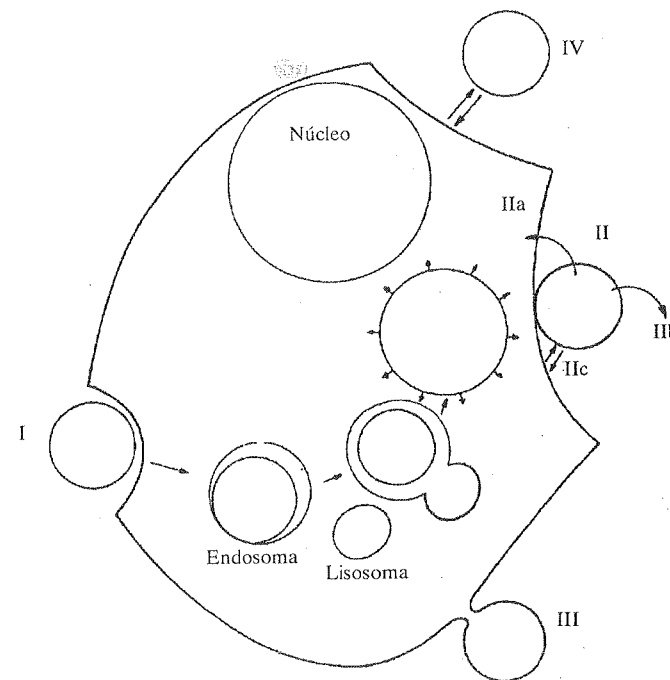


FIGURA 8.41. Interacción liposoma-célula *in vitro*. I: endocitosis; II: adsorción; IIa: con paso del contenido al medio intracelular; IIb: con salida del contenido al medio extracelular; IIc: con intercambio lipídico entre la membrana citoplasmática y el liposoma; III: fusión; IV: intercambio o transferencia de lípidos.

En lo que se refiere a su comportamiento *in vivo*, su destino tras una administración i.v. depende de sus propiedades físicas, como el tamaño, la fluidez de su pared y la carga superficial. Pueden permanecer en el tejido desde cuatro horas

CUADRO 8.5
Aplicaciones terapéuticas de los liposomas

Terapia antitumoral
Tratamiento de tumores y metástasis
Terapia enzimática
Destintoxicación por metales
Diagnóstico
Administración de principios activos por vía oral
Administración tópica
Orientación selectiva (<i>targeting</i>)
Administración de vacunas

B) Nanopartículas

Son sistemas coloidales de tamaño inferior a una micra y generalmente de naturaleza polimérica. Dependiendo del método de preparación, se pueden diferenciar dos tipos de estructuras (figura 8.42):

- **Nanosferas.** Son sistemas matriciales constituidos por el entrecruzamiento de oligómeros o unidades de polímero, en los que el principio activo se puede encontrar atrapado en la red polimérica, disuelto en ella o adsorbido en su superficie. A estas estructuras se les suele denominar indistintamente "nanopartículas" o "nanosferas".
- **Nanocápsulas.** Son sistemas reservorio constituidos por un núcleo líquido oleoso rodeado de una membrana polimérica. En este caso el principio activo suele encontrarse disuelto en el núcleo oleoso, aunque también puede estar adsorbido en la superficie.

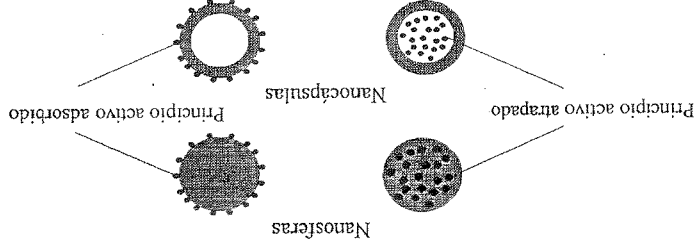


FIGURA 8.42. Representación esquemática de los diferentes tipos de nanopartículas

hasta incluso días, en función de su composición, y su vida media en la sangre puede oscilar de pocos minutos a varias horas. Los liposomas de tamaño grande, como los MLV o los LUV, son fagocitados con rapidez por las células con vesículas reiculoendotelial, lo que quiere decir que el éxito de una terapia con vesículas de estas características queda restringido al propio sistema reiculoendotelial. Para poder abandonar la circulación general, sólo existe la posibilidad de hacerlo a través de los poros de los endotelios capilares, como es el caso de los sinusoides del hígado o el bazo, lo que explica que precisamente estos órganos sean lugares mayoritarios para su captura. Por otra parte, los SUV muestran una amplia distribución a los tejidos, aunque también son capturados en proporción elevada por el hígado y el bazo.

Este esquema de comportamiento, tras su administración a un organismo vivo, ha limitado sus posibles aplicaciones terapéuticas exclusivamente a aquellos órganos capaces de capturarlos en mayor proporción (sangre, hígado, bazo, médula ósea y otros órganos linfoides).

En un intento de limitar este destino mayoritario, se han propuesto diferentes alternativas. Una de ellas consiste en asociar, a la superficie de los liposomas, anticuerpos monoclonales capaces de dirigirlos hacia receptores antígenicos específicos localizados en la superficie de determinadas células. Otra posibilidad tiene su fundamento en el uso de determinantes carbohidratados (como las glicoproteínas o los componentes glucolipídicos de la superficie celular), de los que se sabe que desempeñan un papel determinante en el proceso de reconocimiento célula-célula, así como en la posterior interacción y adhesión. Aunque el mecanismo preciso de actuación no se conoce todavía en profundidad, estos determinantes, incluidos en la membrana de los liposomas, parecen capaces de dirigirlos hacia un tipo de células en particular.

En los últimos años, las preparaciones que contienen principios activos incluidos en liposomas han experimentado un notable incremento como consecuencia de su estabilización. Así, hoy día se encuentra comercializada una formulación de anfotericina incluida en liposomas (con un notable incremento en la tolerancia renal); igualmente, ya se dispone de una formulación de doxorubicina, con una mejora de la cardiotoxicidad, y otra del antibiótico amikacina. Todos estos hechos permiten pensar que los liposomas pueden tener utilidad terapéutica en situaciones como las que se recogen en el cuadro 8.5.

Hasta el momento se han utilizado, para la preparación de nanopartículas, macromoléculas hidrofílicas de origen natural (proteínas o polisacáridos) o polímeros hidrofóbicos sintéticos (poliésteres o policianoacrilatos). A pesar del interés que ofrecen los polímeros naturales, su administración como vectores plantea ciertos problemas de antigenicidad. De hecho, aún no se dispone de estudios que demuestren de manera rotunda la ausencia de toxicidad de estos sistemas. Por el contrario, la seguridad de los poliésteres está demostrada al haber sido aceptadas para su empleo en humanos algunas formulaciones (en forma de microsferas). En el caso de los policianoacrilatos de alquilo, las expectativas son buenas si se tiene en cuenta que nanopartículas que contienen doxorubicina están sometidas a estudios clínicos en fase II.

1. Procedimientos de elaboración

Los métodos de elaboración de los sistemas nanoparticulares pueden ser muy variados. Puede distinguirse entre aquellos que utilizan el polímero preformado y los que parten de los monómeros para constituir el polímero durante la preparación de las nanopartículas.

Dentro de los primeros se pueden diferenciar aquellos que utilizan macromoléculas naturales de los que utilizan polímeros sintéticos.

— *Polímeros naturales.* Se distinguen de manera especial aquellos que utilizan proteínas (albúmina y gelatina) y polisacáridos (alginato). Los métodos preparativos coinciden en la utilización de una emulsión W/O, en la que la proteína se somete a una desnaturalización por el calor o una reticulación con agentes químicos, o bien parten de una solución acuosa de la macromolécula que se somete a un proceso de separación de fases (desolvatación o gelificación iónica).

El primer método propuesto para preparar nanopartículas de macromoléculas naturales consistió en la desnaturalización de la albúmina a altas temperaturas. Este tratamiento daba lugar a la agregación de la proteína contenida en la fase interna de una emulsión W/O, constituyéndose las nanopartículas gracias al pequeño tamaño de las gotículas de la emulsión, conseguido mediante homogeneización o sonicación. Como método alternativo, para evitar la aplicación de calor, se propuso el empleo de agentes reticulantes de la proteína como el formaldehído o la 2,3 butanodiona, lo que hace posible la encapsulación de moléculas termolábiles. Sin embargo, el inconveniente de ambos métodos sigue siendo la eliminación de las elevadas cantidades de aceite utilizadas. La técnica basada en la desolvatación de las proteínas soluciona este problema al desarrollarse totalmente en un medio acuoso, sin la necesidad de calor. Este método consiste en inducir la agregación de la proteína mediante la adición de un agente desolvatante (sulfato sódico),

siendo necesaria una posterior adición de un agente resolvente (isopropanol) para obtener partículas de tamaño coloidal, que posteriormente se reticulan con glutaraldehído.

— *Polímeros sintéticos.* Destacan en este grupo las nanopartículas elaboradas con poliésteres de carácter hidrofóbico como el poliácido láctico y los copolímeros de éste con el ácido glicólico. El método de elaboración más conocido es el de emulsión-evaporación del disolvente, en el que el polímero se encuentra en la fase interna de una emulsión O/W disuelto en un disolvente clorado (diclorometano). Las nanopartículas se obtienen tras la evaporación de este último bajo presión reducida. La técnica es similar a la ya descrita en el capítulo de microencapsulación, excepto en lo que respecta al tamaño de las gotículas de la emulsión (ahora mucho menores), lo que se consigue mediante sonicación, homogeneización o microfluidización.

Otro método muy sencillo es el denominado de “nanoprecipitación”, en el que se produce la precipitación instantánea del polímero tras la adición de una solución orgánica del mismo sobre una fase acuosa. El único requisito exigible en esta técnica es que el disolvente del polímero (acetona o metanol) sea miscible con la fase acuosa a la que se incorpora. A partir de este método se pueden obtener nanocápsulas incorporando un aceite miscible con el solvente del polímero e inmiscible con la fase acuosa, con lo que el polímero precipitará (precipitación interfacial) alrededor de una gotícula oleosa y se formará una estructura capsular.

La obtención de nanopartículas por técnicas de polimerización se basan en la dispersión de un monómero hidrofóbico en una fase acuosa o bien en su disolución en un no solvente del polímero. Las nanopartículas más interesantes de este grupo son las constituidas por policianoacrilatos de alquilo, que se preparan por la técnica de polimerización en emulsión en la que el monómero hidrofóbico se emulsifica en una fase externa acuosa ácida, produciéndose la polimerización de manera instantánea. El medio ácido es necesario para ralentizar la reacción, ya que se trata de un proceso de polimerización aniónico que transcurriría demasiado rápido en medio neutro, dando lugar a la formación de agregados. La duración de la reacción de polimerización puede variar desde 2 hasta 12 horas, dependiendo de la longitud de la cadena polimérica, tras lo cual se neutraliza el medio y se somete a una liofilización.

Para la introducción de medicamentos lipofílicos se desarrolló una técnica de elaboración de nanocápsulas en la que el monómero cianoacrilico se disuelve en una mezcla de disolvente polar (acetona o metanol) y aceite, que se incorpora a una fase acuosa, produciéndose la polimerización del monómero en la interfaz de la nanoemulsión formada. Así se constituye una estructura capsular que contiene un núcleo oleoso. Como etapa final, el disolvente orgánico se elimina bajo presión reducida.

2. Estudios de distribución y posibles aplicaciones terapéuticas

Al igual que sucede con los liposomas, las posibilidades que ofrecen las nanopartículas de modificación de distribución de un principio activo se ven limitadas por la captación preferente por parte de las células del sistema retículo-endotelial. Así, en estudios de distribución en animales realizados con nanopartículas biodegradables de distinta naturaleza, se ha observado una acumulación mayoritaria de las mismas en el hígado (40-80% de la dosis administrada), los pulmones (0,7-3%) y el bazo (0,6-2%). Por otra parte, aunque en ciertos casos se ha observado un incremento de la actividad terapéutica de citostáticos asociados a nanopartículas frente a determinados tumores experimentales, se ha demostrado que, en general, la concentración de portadores en el tumor es siempre muy baja (< 1%). Esto quiere decir que, por el momento, las posibles aplicaciones de los sistemas nanoparticulares han de orientarse al tratamiento de enfermedades asociadas a células del sistema retículo-endotelial (por ejemplo, leishmaniosis) o a órganos en los que predominan dichas células (por ejemplo, infecciones intracelulares hepáticas y tumores hepáticos).

La única posibilidad de modificar la distribución de estos sistemas coloidales, para lograr una orientación selectiva hacia determinados tejidos, exige, cuando menos, una reducción de su captación masiva por parte del sistema retículo-endotelial. A este respecto se han estudiado diferentes alternativas, como la aplicación de un campo magnético externo para guiar las nanopartículas, o el recubrimiento de las mismas con agentes tensioactivos o anticuerpos monoclonales.

— *Nanopartículas magnéticas.* Se han elaborado nanopartículas que contienen magnetita con la finalidad de que puedan ser guiadas por un campo magnético exterior hacia el órgano o tejido deseado. Estos sistemas, concretamente los elaborados con albúmina, han permitido obtener muy buenos resultados en pequeños animales en los que el tejido diana se encuentra en un lugar fácilmente accesible al campo magnético, pero no parece que estas situaciones se puedan reproducir de manera similar en seres humanos.

— *Nanopartículas recubiertas con agentes tensioactivos.* El recubrimiento con agentes tensioactivos no iónicos es otra de las posibilidades que se están investigando para reducir la hidrofobicidad de las nanopartículas y lograr así una mayor permanencia de las mismas en la sangre circulante y una menor captación por parte del sistema retículo-endotelial. A este respecto se ha estudiado el efecto provocado por la adsorción de diferentes variedades de copolímeros de óxido de etileno y propileno (Poloxamer), capaces de modificar características superficiales de los sistemas nanoparticulares. Dicha modificación ha permitido obtener una disminución de la captación por el hígado y el bazo de nanopartículas de poliestireno, así como una reducción de su opsonización por parte de las proteínas circulantes. No obstante, es preciso apuntar que los estudios realizados no han resultado igual de concluyentes cuando se trató de nanopartículas bio-

Bibliografía

degradables. En este caso, parece necesaria la presencia de restos hidrofílicos en la superficie de la partícula durante el proceso de erosión, para lo cual tendrían que estar distribuidos en toda la matriz polimérica, unidos, por ejemplo, mediante enlace covalente.

— *Nanopartículas recubiertas de anticuerpos monoclonales.* La idea de asociar anticuerpos específicos a nanopartículas parte de estudios en los que se llevó a cabo la formación de conjugados entre principios activos y anticuerpos, tratando de conseguir (aunque sin éxito) la orientación del principio activo hacia determinados tejidos. Con el mismo planteamiento se pensó en la utilización de anticuerpos monoclonales como conductores de nanopartículas hacia ciertas células que poseen antígenos específicos, como son las células tumorales. Sin embargo, aunque *in vitro* sí se ha podido demostrar la capacidad de las nanopartículas de unirse de manera inmunoespecífica a las células tumorales, se ha constatado que la presencia de anticuerpos tampoco es capaz de proteger a los vectores de su captura masiva por parte del sistema retículo-endotelial.

Kydonieus, A.: *Treatise on controlled drug delivery.* Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1992.

Chien, Y. W.: *Novel drug delivery systems.* 2ª Ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1992.

Robinson, J. R. y Lee, V. H.: *Controlled drug delivery: Fundamentals and applications.* 2ª Ed. Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1987.

Burt, P.; Puisieux, F.; Doelker, E. y Benoit, J. P.: *Formes pharmaceutiques nouvelles: Aspects technologique, biopharmaceutique et médical.* Lavoisier. París, 1985.

Kreuter, J.: *Colloidal drug delivery systems.* Marcel Dekker Inc. Nueva York, 1994.

Parte II

Control de calidad

Acondicionamiento de los medicamentos

9

9.1. Introducción

Existe una gran variedad de preparados farmacéuticos con características muy diversas: pueden ser sólidos, líquidos o semisólidos; estériles o no; productos de alta estabilidad o, por el contrario, presentar un elevado grado de inestabilidad frente a agentes externos. Sin embargo, todos ellos tienen algo en común: una vez que han sido fabricados, deben ser sometidos a una serie de operaciones, conocidas genéricamente como *envasado y acondicionamiento*, para que puedan llegar al usuario como auténticos medicamentos, en condiciones óptimas de estabilidad, seguridad y eficacia.

Por una parte, se hace totalmente imprescindible que todos ellos vengan dispuestos en envases o recipientes que posibiliten su identificación, manipulación, transporte, distribución, almacenamiento, dispensación y utilización. Además, el proceso de envasado también proporciona protección frente a las condiciones ambientales, garantizando así la estabilidad. Por último, es evidente que todo medicamento debe ir acompañado de información suficiente, que sea útil al paciente y al personal sanitario, con objeto de asegurar su correcta dispensación y administración. En este capítulo se tratarán todos aquellos procesos y operaciones relativos al envasado y acondicionamiento, prestando especial atención a las funciones que cumplen, las características de los diferentes sistemas, los materiales que se utilizan, el etiquetado, la maquinaria, la gestión de la calidad de materiales y la validación de los procesos.

9.2. El acondicionamiento de los medicamentos

El proceso de fabricación de un medicamento comprende diversas fases de naturaleza muy variada. En un primer estadio, tras la aplicación de ciertos procesos sobre principios activos y excipientes, se obtienen unos productos intermedios, que reciben el nombre de “productos semiterminados”, los cuales se presentan bajo diferentes formas farmacéuticas. A continuación, se someten a determinadas operaciones de acondicionamiento (envasado, etiquetado y estuchado) y de este modo se obtiene, por fin, el medicamento.

En la actualidad, la última referencia legal que recoge el concepto de acondicionamiento es el Real Decreto 2236/1993, de 17 de diciembre, por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano. En él, entre otros aspectos, figuran las definiciones de acondicionamiento primario y secundario (cuadro 9.1).

9.2.1. Acondicionamiento primario y secundario

Según el citado Real Decreto, el acondicionamiento primario se define como “el envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento”. Se trata, por tanto, del que se efectúa al disponer el producto semiterminado dentro de su envase primario; por ejemplo, un tubo, *blister*, frasco o ampolla.

El acondicionamiento secundario puede identificarse con el embalaje exterior, y se define como “el embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario”. Básicamente, consiste en colocar el producto, previamente envasado y etiquetado, dentro de su envase secundario, estuche en el cual se introducirá también el prospecto.

Los elementos que componen el acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas son el envase y la etiqueta, que conforman el acondicionamiento primario, y el estuche o caja y el prospecto, que constituyen el secundario.

Por regla general, las especialidades farmacéuticas poseen todos los elementos citados anteriormente. No obstante, en algunas ocasiones no existe físicamente la etiqueta, ya que toda la información que debe incluirse en ella figura impresa directamente sobre el envase primario. Constituyen otra excepción los inyectables de gran volumen y algunos otros preparados, envasados generalmente en frascos, los cuales sólo cuentan con acondicionamiento primario.

CUADRO 9.1
Definición del acondicionamiento primario y secundario

ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO	ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO
Envase o cualquier otra forma de acondicionamiento que se encuentre en contacto directo con el medicamento.	Embalaje en que se encuentre el acondicionamiento primario.

9.3. Funciones

En una industria farmacéutica, el acondicionamiento del medicamento presenta gran importancia, ya que puede condicionar la vida útil de cualquier producto farmacéutico. Si no se efectúa correctamente, de poco sirve el haber ejecutado perfectamente el resto de las operaciones de fabricación, ya que no se podrá comercializar el producto.

De un modo muy general, sus funciones se centran en proveer protección frente a factores externos, proporcionar una presentación aceptable que contribuya a mejorar el aspecto final del medicamento y conferirle adecuadas características de identificación e información (figura 9.1). Por otra parte, debe ser económico.

Cada una de estas funciones posee una indiscutible trascendencia, pero entre todas ellas deben destacarse dos: por una parte, la de proteger al medicamento frente a una serie de riesgos de tipo mecánico, ambiental, biológico o químico, además de garantizar su inviolabilidad, y, por otra, la de proporcionar información, tanto al paciente como al personal sanitario, de ciertas cuestiones de interés referentes a su elaboración y utilización. A este respecto, el ya citado Real Decreto 2236/1993 por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano indica que “el etiquetado y prospecto de las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos de fabricación industrial habrán de ser conformes a la ficha técnica, y garantizarán su correcta fabricación proporcionando la información necesaria para su correcta administración y uso”.

En ciertos casos, el envasado puede formar parte del propio sistema de administración y ser un elemento imprescindible en la propia utilización del medicamento. Tal es caso de los aerosoles o las jeringas precargadas.

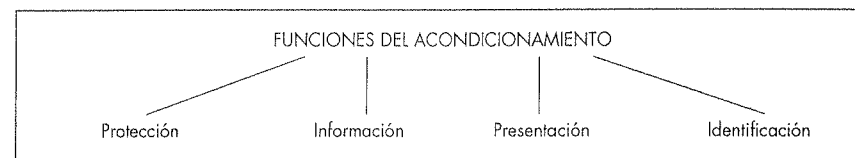


FIGURA 9.1. Funciones del acondicionamiento.

9.3.1. El acondicionamiento como protección

Aunque cada una de las funciones mencionadas tiene su importancia, la protección es, casi siempre, el factor crítico más relevante, puesto que incide sobre la estabilidad y el aspecto o apariencia del medicamento. Como cabe suponer, no se podrá comercializar ninguna especialidad que se haya degradado por encima de ciertos niveles permisibles o cuyo acondicionamiento haya sufrido cualquier tipo de deterioro.

cualquier modo, la mejor protección frente a estos riesgos de tipo mecánico se basa en una cuidadosa manipulación del medicamento desde que sale de las líneas de producción hasta que llega al lugar de dispensación. Hay que tener en cuenta que una simple presión sobre el cartón puede ocasionar su deformación y hacer un producto invendible, aunque su contenido interior no haya sufrido ningún deterioro.

B) Protección ambiental

Se debe prestar especial atención a los riesgos ambientales. Es necesario tener presente que el medicamento, durante su vida útil, puede encontrarse sometido a temperaturas de almacenamiento muy diversas según la climatología del país en cuestión. Igual ocurre con la ubicación de los botiquines caseros, ya que algunos de ellos se encuentran en zonas de especial riesgo por su humedad ambiental o temperatura. Tal es el caso del cuarto de baño, la cocina y los lugares vecinos a puntos de calefacción o a focos de luz.

Los factores de tipo ambiental que pueden afectar a los medicamentos son los siguientes:

— **Humedad.** El agua, ya sea como vapor o como líquido, puede producir daños de tipo físico (ablandamiento, endurecimiento, emparejamiento del aspecto) o de tipo químico (efervescencia, hidrólisis). Además, puede servir de transportador de otros contaminantes.

Existen materiales, como el vidrio o ciertos metales que son totalmente impermeables y resistentes a la humedad, cosa que no ocurre con otros, como el papel, el cartón y algunos plásticos. Pero, de cualquier modo, aun-que el envase esté compuesto de materiales resistentes, es necesario asegurar la estanqueidad del cierre, ya que, en caso contrario, podría penetrar humedad en el interior del envase.

— **Temperatura.** Los valores extremos de temperatura pueden causar el deterioro de los productos y también de ciertos envases. La alta temperatura acelera las reacciones de degradativas, la evaporación de disolventes, etc., mientras que las bajas pueden facilitar el deterioro de algunos materiales plásticos.

— **Luz.** La radiación ultravioleta constituye una clara amenaza para aquellos compuestos que sufren fotodegradación. Además, ciertos materiales pueden experimentar cambios en su coloración: amarilleamiento en el papel blanco, pérdida de brillo o intensidad del color, etc. Para evitar el acceso de la luz al medicamento, se utilizan materiales opacos o resistentes a las radiaciones, tanto en el acondicionamiento primario como en el secundario.

— **Gases atmosféricos.** Entre ellos, el oxígeno es el que más problemas puede plantear, puesto que favorece la oxidación de ciertas sustancias. Por su parte, el dióxido de carbono puede dar lugar a cambios en el pH de las soluciones, pudiendo producir la precipitación de algún compuesto, así como inducir la formación de carbonatos insolubles.

A continuación, se describen determinados riesgos a los que pueden verse expuestos los medicamentos, algunos de los cuales son más relevantes para ciertas formas farmacéuticas que para otras (cuadro 9.2). Con el fin de paliar o evitar sus efectos, el acondicionamiento deberá proporcionar protección física, ambiental, biológica y química. También debe impedir o dificultar una utilización inadecuada del medicamento en determinadas situaciones, tales como la manipulación malintencionada o la apertura del envase por parte de los niños.

CUADRO 9.2
Riesgos que pueden ser evitados mediante el acondicionamiento correcto del medicamento

PROTECCIÓN	RIESGO
Física	Golpes Caídas Presión
Ambiental	Humedad Temperatura Luz Gases
Biológica	Animales Microorganismos
Química	Reacciones degradativas
Pasiva	Manipulación malintencionada Apertura por parte de los niños

A) Protección mecánica

Entre las contingencias de tipo físico que puede sufrir un medicamento, se podrían citar los golpes, caídas, vibraciones, abrasión, pinchazos, presión, etc. En función de los riesgos que se prevén y del tipo de material de que se trate, se utilizarán diferentes tipos de protección.

Inicialmente, el estuche de cartón, que constituye parte del acondicionamiento secundario, puede servir como elemento de protección para preservar al envase primario de golpes o choques de carácter leve. A pesar de ello, en aquellas situaciones en las que el acondicionamiento primario es demasiado frágil, como en el caso de las ampollas de vidrio, se pueden incorporar en el acondicionamiento secundario determinados elementos de sujeción que eviten el movimiento de los envases primarios. De este modo, además de proteger frente a los golpes, se eliminan los problemas ocasionados por la vibración que se produce durante el transporte y que podrían ocasionar la separación de algunos de los componentes del producto, el erosionamiento en las etiquetas, la abrasión en ciertos elementos de decoración o la apertura de algunos tapones de rosca. De

Si en la formulación del medicamento se utilizan productos volátiles, también se deben extremar las precauciones para que no se pierdan a través de un cierre poco eficaz o de las paredes del recipiente. Igual ocurre, pero en sentido inverso, con ciertos gases que poseen olor: pueden contaminar el contenido de un envase penetrando a través de las paredes o de un tapón mal cerrado dar lugar a sabores u olores desagradables.

Existen otros factores, como la presión, que sólo presentan interés en casos muy concretos. Por ejemplo, los cambios en la presión atmosférica pueden afectar a ciertos materiales. Esto puede ser importante cuando se fabrica un medicamento en un lugar y se tiene que enviar a otro con una altitud sobre el nivel del mar muy diferente o también cuando se efectúa el transporte de medicamentos en aviones no presurizados.

C) Protección biológica

Los problemas asociados a este apartado pueden ser debidos al ataque de animales (roedores, pájaros, gusanos, insectos, etc.), o bien al crecimiento y desarrollo de bacterias, hongos o levaduras. Evidentemente, si se desea que un producto estéril se mantenga como tal, debe estar provisto de un envase que no permita bajo ninguna circunstancia el ingreso de cualquier tipo de microorganismo.

También es importante destacar el ataque que, en condiciones elevadas de humedad, puede sufrir el papel o el cartón por hongos, así como la fermentación que se puede producir en un medicamento con azúcares, debido a la contaminación con levaduras.

D) Protección química

Si en un medicamento se produce una degradación de tipo químico debido a sus propios componentes, el seleccionar un determinado envase poco puede ayudar a evitarla. Pero si esta reacción degradativa se ve favorecida por una interacción entre el interior y el exterior del envase, la elección sí adquiere mucha más importancia, ya que en este caso se podría evitar mediante el empleo de un cierre totalmente hermético.

En cualquier caso, siempre se debe evitar la interacción continente-contenido, que puede originar fenómenos tales como adsorción sobre la superficie interna del recipiente, absorción, con posible salida hacia el exterior de la sustancia absorbida; corrosión, erosión, etc. Todos estos fenómenos pueden ocasionar diferentes cambios en el contenido, entre los que se incluyen la pérdida de componentes, la aparición de nuevas especies químicas, los cambios en sus características organolépticas, las modificaciones de pH, las precipitaciones, la turbidez, etc.

E) Protección pasiva

Finalmente, tanto el acondicionamiento primario como el secundario deben proveer al medicamento de determinados atributos de seguridad pasiva. Uno de ellos es la inviolabilidad, importante cualidad que se puede conseguir utilizando determinados tipos de sistemas de cerrado, tales como el sellado por fusión de las ampollas, el termosellado de las tiras y *blisters* o los cierres con anilla de seguridad (figura 9.2). De este modo, se puede asegurar al usuario que el medicamento no ha sufrido ningún tipo de manipulación, intencionada o no, desde que salió del laboratorio que lo fabricó.

Por otra parte, desde el punto de vista de la seguridad, se puede evitar el acceso de los niños a los medicamentos, mediante la utilización de un acondicionamiento primario adecuado.

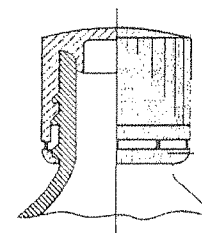


FIGURA 9.2. Representación esquemática de un cierre de seguridad

9.3.2. El acondicionamiento como información

Como se indicó previamente, además de proveer protección, otra de las funciones del acondicionamiento consiste en presentar, de un modo normalizado, toda aquella información necesaria para conocer el medicamento tanto desde el punto de vista industrial (es un efectivo que se fabrica dentro de una producción a gran escala) como desde la vertiente sanitaria, proporcionando información sobre sus aspectos farmacológicos, toxicológicos, etc., con el fin de conseguir una administración más segura. Toda esta información viene recogida en el etiquetado del acondicionamiento primario, en el prospecto y en el acondicionamiento secundario.

Su contenido debe ser aprobado previamente por las autoridades sanitarias, ya que forma parte de la documentación necesaria para solicitar la autorización de las especialidades farmacéuticas. En la normativa legal que la regula se indica que se presentará, al menos, en lengua española. Además, se podrá redactar en otros idiomas, siempre que en todos ellos figure la misma información. En estos casos, se acompañará la documentación acreditativa de la fidelidad de la traducción.

Por otra parte, cualquier modificación del etiquetado o del prospecto requiere, asimismo, autorización previa de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios, la cual deberá resolver en un plazo máximo de noventa días. En todo caso, para que pueda ser autorizado cualquier cambio, es necesario que en la solicitud se exponga, razonadamente, que las modificaciones propuestas no están relacionadas con la ficha técnica.

Como puede suponerse, la importancia del acondicionamiento desde esta vertiente es innegable, ya que el consumidor de un medicamento tiene el derecho y la obligación de conocer, entre otros muchos aspectos, qué laboratorio lo ha fabricado, su fecha de caducidad, la composición, las contraindicaciones, las reacciones adversas, el modo de administración, las precauciones en su uso, etc.

Prueba de ello son los inconvenientes que podrían derivarse del desconocimiento de ciertos aspectos de los medicamentos. En el cuadro 9.3 se recogen algunos de ellos, junto con la importancia y utilidad que posee esta información, tanto para el farmacéutico como para el paciente.

CUADRO 9.3

Pautas que tienen que seguir el farmacéutico y el paciente, y problemas que se pueden producir por falta de información sobre algunos aspectos del medicamento

INFORMACIÓN	FARMACÉUTICO	PACIENTE	PROBLEMAS
Fecha de caducidad	Control de stock	Conociendo de la fecha a partir de la cual no se debe consumir el medicamento	Degradación Toxicidad Pérdida de eficacia
Precauciones en su uso	Advertencia al paciente Deportistas Conductores	Embarazadas Doping positivo Riesgo de accidentes	Riesgos para el feto
Contraindicaciones	Advertencia a los pacientes de riesgo	Pacientes con patologías concretas	Agravamiento de la patología
Reacciones adversas	Aviso al paciente	Conocer las reacciones adversas	Temor Abandono de la medicación
Modo de administración	Consejo al paciente	Seguir las pautas de administración	Interacciones medicamentosas Pérdida de eficacia Toxicidad
Modo de conservación	Conservación en la oficina de farmacia	Conservar el medicamento en condiciones especiales	Degradación Pérdida de eficacia

Por ello, es conveniente que el farmacéutico informe a sus clientes de que en el acondicionamiento se recoge una gran cantidad de información sobre el medi-

camiento e instarles a que la lean con detenimiento. En este sentido, el Real Decreto 1416/1994, de 25 de junio, por el que se regula la publicidad de los medicamentos de uso humano, indica, explícitamente, en su artículo quinto que toda publicidad destinada al público debe incluir, entre sus aspectos mínimos, "una invitación expresa y claramente visible a leer las instrucciones que figuran en el prospecto, o en su caso, en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario".

9.4. Selección

Es difícil seleccionar un envase ideal de un modo genérico, ya que la elección depende de numerosos factores relacionados con las características físicoquímicas del producto que se va a envasar, la forma farmacéutica y la vía de administración, los aspectos comerciales, etc.

En cualquier caso, deben hacerse unas consideraciones previas que pueden ayudar mucho a facilitar la resolución del problema. En primer lugar, se debe saber qué tipo de forma farmacéutica adoptará el medicamento, puesto que ésta determinará, en ciertos casos, el tipo de envase primario (tubos, frascos, ampollas, vials, etc.). Seguidamente, es necesario conocer perfectamente las características de estabilidad del medicamento frente a agentes tales como la luz, el oxígeno, la humedad, etc., ya que éstos condicionarán en numerosas ocasiones las propiedades del material que se vaya a utilizar (estructura, opacidad, etc.), el tipo de cierre y el acondicionamiento secundario. Finalmente, se deben estudiar todas las incompatibilidades entre materiales de acondicionamiento y sustancias activas y excipientes, con el fin de evitar posibles interacciones continente-contenido.

Evidentemente, todas estas premisas van complicando, en cierto modo, la elección del acondicionamiento ideal. Por ello, su selección debe formar parte de un cuidadoso proceso, en el cual suelen estar implicados criterios científicos, técnicos, comerciales, estéticos y, por supuesto, legales.

9.5. El acondicionamiento primario

Se denomina acondicionamiento primario al recipiente destinado a contener el producto medicamentoso, el cual se encuentra, o podrá encontrarse, en contacto directo con él. Debe estar diseñado para permitir la salida del contenido de manera apropiada para el empleo al que esté destinado. El cierre, si existiera, también ha de ser considerado parte integrante del envase primario.

9.5.1. Características

El acondicionamiento primario tiene que cumplir una serie de características de tipo general:

- No debe reaccionar con el preparado.
- No tiene que ceder ningún componente al preparado.
- No se ha de producir ni absorción ni adsorción del preparado sobre el mismo.
- No debe afectar a la identidad, estabilidad, seguridad, potencia o calidad del preparado.
- Asimismo, proporcionará protección adecuada frente a los agentes externos que puedan deteriorar o contaminar el medicamento durante todo su período de almacenamiento y utilización.

Por otra parte, el acondicionamiento primario ha de reunir ciertas características específicas para ofrecer al contenido distintos grados de protección, según su naturaleza y los riesgos a los que pueda estar expuesto.

Hasta hace algunas décadas, casi todos los productos farmacéuticos venían envasados exclusivamente en recipientes de vidrio. La llegada de los plásticos hizo cambiar esta práctica, y empezaron a coexistir ambos tipos de materiales. Evidentemente, al haber diferentes posibilidades de utilización, se han incrementado las exigencias relativas a la calidad de los productos, por lo que en la actualidad, todos los materiales que se encuentren en contacto directo con el medicamento deben superar estrictos controles.

En este sentido, las farmacopeas suelen establecer una serie de requisitos que deben cumplir los materiales y los envases para poder ser utilizados en el acondicionamiento primario de medicamentos. Por citar algunos a título de ejemplo, la USP 23 recoge, entre otros, los siguientes ensayos: transmisión de luz para plásticos y vidrio, resistencia química para el vidrio, cesión de arsénico en vidrio tipo I, pruebas biológicas en plásticos utilizados en inyectables y preparados oftálmicos, pruebas químicas en recipientes de polietileno usados en envases de formas sólidas de administración oral y ausencia de sustancias carcinogénicas y tóxicas en elastómeros.

En lo que respecta a sus características como fuente de información, el acondicionamiento primario deberá incluir los mismos datos en su etiquetado que el secundario, con excepción del precio de venta al público, el cupón precinto del Sistema Nacional de Salud y las indicaciones referentes a prescripción, dispensación y utilización.

Pero existen algunos casos particulares. Uno de ellos se presenta cuando un medicamento posee un acondicionamiento primario muy pequeño en el cual no se pueden incluir todos estos datos. En este caso no es necesario que se recojan todos ellos, aunque sí se deben hacer constar, como mínimo, el nombre del medicamento, el lote de fabricación, la fecha de caducidad, la vía de administración y el contenido, expresado en peso, volumen o unidades. Cuando suceda esto, el medicamento debe contar con un acondicionamiento secundario en el que vengan incluidos aquellos otros aspectos que no figuren en el primario.

También puede suceder que el medicamento no posea acondicionamiento secundario. En este caso, toda la información que debería venir recogida en él, y que se relacionará en páginas posteriores, tiene que aparecer en el envase primario.

A continuación se estudiarán, por separado, los dos integrantes del acondicionamiento primario: los envases y el sistema de cierre.

9.5.2. Envases

El envase es el lugar donde va alojado el preparado farmacéutico, en contacto íntimo y directo con él, por lo que su selección constituye una decisión muy importante dentro del programa de acondicionamiento de un medicamento.

Existen diversos criterios para abordar la clasificación de los envases. Puede hacerse según su forma, su tamaño, el material con el que han sido elaborados, etc. La Farmacopea Europea recoge, en su monografía sobre recipientes, los siguientes tipos:

- *Recipiente unidosis.* Es el que contiene una cantidad de preparación destinada a ser utilizada total o parcialmente en una sola administración.
- *Recipiente multidosis.* Es el que contiene una cantidad suficiente de producto para dos o más dosis.
- *Recipiente bien cerrado.* Es aquel que protege su contenido de la contaminación por materias extrañas, sólidas o líquidas, y de la pérdida de contenido en condiciones normales de manipulación, conservación y transporte.
- *Recipiente hermético.* Es impermeable a los sólidos, a los líquidos y a los gases, en las condiciones usuales de manipulación, conservación y transporte. Si el recipiente está destinado a ser abierto más de una vez, debe ser concebido de forma que recobre su estanqueidad cada vez que se vuelva a cerrar.
- *Recipiente sellado.* Se trata de un envase cerrado por fusión del material del mismo.
- *Recipiente con cierre inviolable.* Es un recipiente cerrado provisto de un dispositivo especial que revela, sin lugar a dudas, si ha sido abierto.

Además, la USP 23 recoge entre los diferentes tipos de envases, el *recipiente resistente a la luz*, que es aquel que protege a su contenido de los efectos de la luz en virtud de las propiedades específicas del material del que esté elaborado o de cualquier recubrimiento que se le haya aplicado.

Los envases también pueden clasificarse en función del estado físico de los preparados que contienen y según su forma y el material del que estén elaborados, como se recoge a continuación. A su vez, dado que existe una gran variedad de envases, con el fin de facilitar su clasificación, se desglosarán, en segundo término, de acuerdo con la vía de administración del medicamento que contengan.

A) Formas líquidas

Para formas líquidas, se usa habitualmente el vidrio o el plástico (cuadro 9.4). Los envases con estos materiales poseen una capacidad muy variable: desde 1 mL

no, que se utilizan para inyectables de gran volumen, también se conocen como

frascos.

Los cartuchos son recipientes de pequeño volumen, cilíndricos, una de cuyas

bases está constituida por un tapón. Se administran insertándolos en jeringas espe-

ciales en las que un émbolo hace deslizar el tapón de su base a lo largo de todo el

cilindro hasta que se agote su contenido. Se utilizan, frecuentemente, para enva-

sar anestésicos locales que se emplean en Odontología.

Las bolsas son recipientes con volumen variable (entre 100 y 5.000 mL). Están

elaboradas a partir de láminas de material plástico, aunque existen algunos tipos

que están formados por la unión de diferentes láminas, con el fin de mejorar sus

características.

Las formas de administración por vía rectal y tópica son envasadas en reci-

pientes bastante diversos. En lo que respecta a su tamaño, presentan capacidad

variable: los menores, de unos 5 mL (en vidrio o plástico), suelen ir destinados a

colirios, soluciones nasales, etc. Los de mayor volumen, que pueden ser hasta de

unos 500 mL, están dedicados al envasado de enemas. Son de aspecto variado,

dependiendo de la forma farmacéutica y del modo de administración, y pueden lle-

var, en los casos en los que sea necesario, un tubo aplicador o cualquier otro dis-

positivo para facilitar la administración del medicamento.

B) Formas semisólidas

Las formas semisólidas como pomadas y cremas suelen venir envasadas en

tubos de plástico o metal de capacidad variable; por su parte, los supositorios se

envasan individualmente en láminas de plástico o aluminio selladas (cuadro 9.5).

Los tubos dedicados a envasar formas semisólidas son recipientes más o menos

cilíndricos, de volumen variable, que puede oscilar entre unos 5 mL, como es el

caso de ciertos envases de pomadas oftálmicas (figura 9.3), hasta unos 100 mL. Pue-

den ser metálicos o plásticos.

El tubo de metal es un recipiente muy utilizado para este tipo de formas far-

máceuticas, ya que permite una fácil dispensación del preparado, con buen cierre

y una protección adecuada del producto. Si se utiliza de forma correcta, el riesgo

CUADRO 9.5
Envases para algunas formas semisólidas

ADMINISTRACIÓN	TIPO DE ENVASE	MATERIAL	CAPACIDAD	SISTEMA DE CIERRE
Rectal	Láminas selladas	Plástico, metal	1 unidad	Sellado
Tópica	Tubos	Plástico, metal, laminados	5 - 250 mL	Tapón enroscado

ADMINISTRACIÓN	TIPO DE ENVASE	MATERIAL	CAPACIDAD (mL)	SISTEMA DE CIERRE
Oral	Ampollas bebibles	Vidrio	2 - 5	Sellado
	Viales bebibles	Vidrio	5	Tapón a presión
Parenteral	Frascos	Vidrio, plástico	10 - 800	Tapón enroscado
	Ampollas	Vidrio	1 - 20	Sellado
	Viales	Vidrio	5 - 1.000	Tapón a presión
	Cartuchos con cápsula metálica	Vidrio	2 - 5	Tapón a presión
	Jeringas precargadas	Vidrio	2 - 10	Emboló a presión
	Bolsas	Plástico	100 - 5.000	Tapón
Rectal	Frascos	Vidrio, plástico	10 - 500	Tapón enroscado
Tópica	Frascos	Vidrio, plástico	5 - 250	Tapón enroscado

CUADRO 9.4
Envases para formas líquidas

aproximadamente (algunas ampollas de vidrio para inyectables) hasta 5.000 mL

(bolsas de plástico para preparados destinados a la diálisis peritoneal).

Las formas de administración oral suelen ir envasadas en recipientes tanto de

plástico como de vidrio, con capacidad variable: desde unos 5 mL, en el caso de

ampollas y viales bebibles, hasta unos 200 mL, en el caso de jarabes, soluciones o

suspensiones orales. También existen envases de mayor capacidad, pero son poco

frecuentes.

Por vía parenteral, existen distintas posibilidades de elección en función de

la composición, el tipo de inyectable de que se trate y sus pautas de administra-

ción. El material de envasado de los inyectables depende, fundamentalmente,

de su capacidad. Los de pequeño volumen se envasan en ampollas, viales, car-

tuchos o jeringas, de vidrio, con capacidad comprendida entre 1 y 20 mL. Por el

contrario, los inyectables de gran volumen vienen envasados en bolsas de mate-

rial plástico o en viales grandes, de vidrio, con contenido variable (de 100 a 1.000

mL). También existen bolsas de plástico mayores que se utilizan para diálisis

peritoneal.

Las ampollas son recipientes de pequeño volumen, totalmente de vidrio, de

paredes finas, en los cuales el cerrado se efectúa después del llenado mediante

fusion. El contenido se extrae de una sola vez, previa ruptura del envase.

Los viales son recipientes con capacidad variable, de paredes más o menos

gruesas, cuyo cerrado, después del llenado, se efectúa con un tapón constituido

por un material diferente del vidrio, como por ejemplo materiales plásticos o elas-

tómeros. Su contenido se extrae en una o varias veces. Los viales de gran tama-

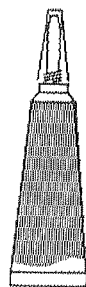


FIGURA 8.3. Tubo para envasado de pomadas oftálmicas.

de contaminación de la fracción remanente es mínimo, ya que el tubo, al ser colapsable, no vuelve a inspirar aire hacia su interior. Poseen un peso ligero y son irrompibles; aunque se deforman con facilidad tras ser sometidos a una ligera presión.

En principio, se puede utilizar cualquier metal que sea dúctil para este tipo de envases, pero los más comúnmente utilizados son el aluminio y el estaño; este último es el más caro.

Si el contenido no es compatible con el metal, el interior del tubo puede ser recubierto con formulaciones cerasas o soluciones de resinas epoxi, aunque se incrementa ligeramente su coste.

Los tubos fabricados con plástico presentan un gran número de ventajas con respecto a otros recipientes: son inodoros, irrompibles, poseen gran inercia química, bajo costo, peso ligero, tacto agradable, mejor manipulabilidad, mayor versatilidad de adaptación a una línea de producción y buena flexibilidad, lo que permite la fácil salida del producto.

A diferencia de los tubos metálicos, éstos son capaces de mantener su forma a lo largo de toda su vida útil, circunstancia que implica tanto ventajas como inconvenientes. Entre las primeras, se pueden citar factores estéticos, ya que su aspecto no se ve deteriorado tras la administración de una o varias dosis. Por el contrario, la recuperación de la forma original motivada por la elasticidad del material puede favorecer la degradación del preparado remanente debido a la succión de aire y producto, que puede estar contaminado, hacia el interior del recipiente. Además, cuando el tubo se encuentra parcialmente vacío, se dificulta la administración del preparado, ya que el aire debe ser expelido antes de la salida del producto. Los materiales más utilizados en la elaboración de tubos de plástico son los polietileno de alta y baja densidad, los primeros de los cuales ofrecen mayor protección que los últimos.

Para evitar los problemas inherentes a los materiales metálicos o plásticos citados anteriormente, ha surgido una nueva alternativa, basada en la obtención de un material laminado formado por distintas capas de plásticos, papel o láminas metá-

licas. De este modo, se obtienen tubos colapsables, de aspecto agradable y resistentes a la presión.

C) Formas sólidas

Finalmente, las formas sólidas de administración oral, como comprimidos, grageas o cápsulas, se suelen envasar en frascos de plástico o vidrio y sobre todo en recipientes tipo *blister*, que están constituidos por una lámina moldeada en forma de pequeñas cavidades, selladas por la parte inferior (figura 9.4). La primera de ellas puede ser de aluminio o de cloruro de polivinilo, solo o en combinación con otras sustancias, y la inferior es de aluminio. De este modo, cada unidad se dispone en un alveolo individual, posibilitando la obtención de envases unitarios si se perfora adecuadamente a lo largo y ancho de toda la plaqueta.

Si se imprime un calendario en la lámina metálica de la parte posterior del envase, se puede facilitar al paciente el control de la administración diaria del medicamento, lo cual puede ser muy útil en ciertos grupos terapéuticos, como los antihipertensores, los anticonceptivos orales, etc. Es lo que se conoce como los "envase calendario".

Otro procedimiento, menos utilizado que el anterior, consiste en envasar estas formas sólidas entre dos láminas compuestas por plástico, papel y aluminio. Mediante el termosellado en los bordes alrededor de cada dosis individual, se produce lo que se conoce como envase de tiras. Este acondicionamiento se utiliza frecuentemente para comprimidos efervescentes, ya que garantiza una excelente protección contra la humedad. Otra posibilidad consiste en envasar estas formas farmacéuticas en tubos de plástico o metal, con tapones en los que se incluye un desecante como el silicagel, y que cierran a presión para protegerlos al máximo de la humedad ambiental.

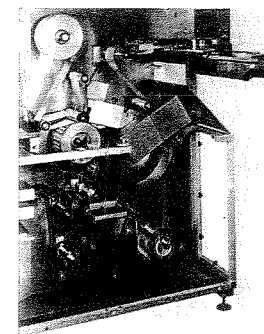


FIGURA 8.4. Detalle del envasado de cápsulas en blisters.

Otras formas farmacéuticas sólidas, como los granulados o los polvos, se pueden envasar en recipientes de otros tipos como frascos de plástico o vidrio, aunque más frecuentemente vienen envasados en bolsas o sobres elaborados a base de láminas mixtas de aluminio, papel y plástico, lo que les dará una mayor protección frente a agentes externos.

El cuadro 9.6 presenta las características de algunos tipos de envase utilizados para medicamentos de administración oral.

CUADRO 9.6
Envases para algunas formas sólidas de administración oral

TIPO DE ENVASE	MATERIAL	CAPACIDAD	SISTEMA DE CIERRE
Blister	PVC y aluminio, aluminio	1	Sellado
Tiras	Metal, laminados	1	Sellado
Tubos	Metal, plástico	10 - 20	Tapón a presión
Frascos	Vidrio, plástico	30 - 200 mL	Tapón enroscado

9.5.3. Cierres

En el acondicionamiento primario, el cierre se efectúa de diferentes modos, según los requisitos del producto y el envase que se utilice. Evidentemente, el tipo de recipiente condiciona habitualmente el modo de cerrado. Tal es el caso de las ampollas de vidrio, que se cerrarán por fusión; los tubos, que cuentan con dispositivo de cierre mediante enroscado, o los viales, que se cierran con un tapón de caucho protegido con capsula metálica.

En cualquier caso, en función de los deseos o necesidades del fabricante, se pueden conseguir diferentes grados de protección. Por ejemplo, si interesara conseguir un cerrado hermético que no permitiera ningún tipo de intercambio entre el contenido y el exterior del envase, el sellado podría efectuarse mediante fusión utilizando ampollas de vidrio. Si solamente se deseara establecer una barrera efectiva frente a un ataque microbiológico, se podrían utilizar viales cerrados con un tapón de caucho y su correspondiente capsula metálica. En este caso, como el caucho es permeable a la humedad y a los gases en cierto grado, se conseguirá un sellado bacteriológico aunque no se podrá considerar hermético.

Pero el cierre no sólo es útil como sistema aislante entre el contenido de un recipiente y la atmósfera exterior. Sirve también como elemento de seguridad, ya que existen diferentes clase de cierres en los que es posible observar claramente si el medicamento ha sufrido cualquier clase de manipulación. De este modo, se puede poner en

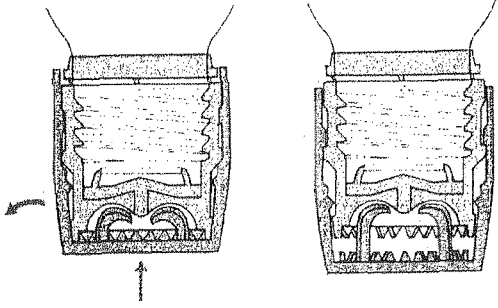


FIGURA 9.5. Representación esquemática de un cierre de seguridad para niños.

evidencia si se ha producido la apertura previa por parte de alguna otra persona y se garantiza al consumidor una máxima seguridad. Tal es el caso de los envases blister, las ampollas de vidrio, los cierres con anilla de seguridad, etcétera, por citar sólo algunos ejemplos.

Por otra parte, existen tapones con mecanismos de apertura mixtos, que combinan el giro y la presión, y que se utilizan para dificultar el acceso de los niños a los medicamentos (figura 9.5).

La mayoría de los sistemas para efectuar el cerrado de un envase primario están relacionados con la compresión física o el sellado por calor.

Dentro del primer grupo podrían enumerarse los tapones con agente desecante que cierran a presión, para tubos cilíndricos destinados a formas sólidas; los obturadores y tapones de rosca, para frascos de plástico o vidrio; los tapones de rosca, para tubos que incluyan formas semisólidas, y los tapones de caucho, para viales (figura 9.6).

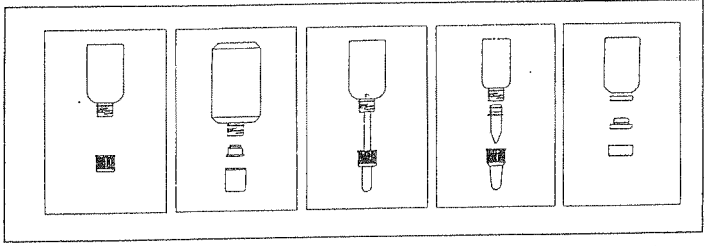


FIGURA 9.6. Diferentes sistemas de cierre utilizados en recipientes para formas líquidas donde se precisan obturadores, tapones a presión y de rosca, y envases cuentagotas.

Entre los sistemas de cierre mediante calor, se pueden incluir el sellado por fusión de las ampollas de vidrio y los envases *blister* y de tiras utilizados para formas sólidas. En este último caso, para lograr que el cierre sea efectivo, es necesario que los dos componentes que se vayan a unir sean compatibles. Además, deben controlarse cuatro factores importantes: la temperatura, la presión, el tiempo durante el que se aplican ambos y el período de refrigeración, aunque la efectividad del termosellado también dependerá de otras variables, como el tipo de sellado, sus dimensiones, la forma del envase y la presencia de pliegues o líneas de fuerza.

Las condiciones de sellado varían según el tipo de material, si bien habitualmente se realizan entre 75 y 150 °C. Como regla general, debe evitarse la contaminación de cualquier zona de sellado, aunque algunos tipos de plásticos sellan mejor que otros en presencia de algún contaminante.

Entre las cualidades que deben evaluarse en el momento de seleccionar un sistema de cerrado se encuentran las siguientes:

- Resistencia y compatibilidad con el contenido. Se debe tener en cuenta que, aunque inicialmente el cierre no se encuentre en contacto directo con el preparado, las condiciones pueden variar según la posición del envase (vertical, invertido, horizontal), contactos intermitentes durante el transporte, movimientos, etc.
- Prevención o limitación del intercambio con el exterior hasta un nivel permisible, evitando la entrada de humedad, líquidos o gases, así como la pérdidas de contenido.
- Capacidad para seguir siendo efectivo al cerrarlo, una vez abierto por primera vez.
- Aptitud para ser acoplado en las cadenas automatizadas de alta velocidad, necesarias para una producción industrial rentable.
- Posibilidad de ofrecer funciones adicionales, en los casos en los que se estime necesario. Por ejemplo, facilitar la salida del producto, su dosificación, administración, ofrecer resistencia a su apertura por los niños, etc.
- Siempre que sea posible, el tapón debe ser decorativo y con una forma capaz de combinarse adecuadamente con el recipiente principal.

Como se ha indicado anteriormente, algunas farmacopeas clasifican los envases en función de su grado de estanqueidad y hacen referencia a recipientes bien cerrados, herméticos, etc. Para establecer la eficacia de un cierre, es decir, la capacidad para prevenir intercambios indeseables entre el contenido y el medio exterior, así como para determinar en qué grupo deben ser clasificados, proponen ciertos ensayos en los que utilizan un agente desecante y someten los envases a determinadas condiciones de temperatura y humedad relativa. A continuación se recogen algunos de ellos:

- *Para evaluar la entrada de humedad*, se coloca un agente desecante en el interior del envase, se almacena en condiciones de elevada humedad relativa y se observa si se ha producido incremento en el peso.
- *Para evaluar pérdidas*, se pone una cierta cantidad de líquido en el interior del envase, almacenándolo en condiciones de elevada temperatura y baja humedad relativa y se detecta cualquier pérdida de líquido, a través de la reducción del peso.
- *Para determinar la estanqueidad*, se mantiene el envase cerrado bajo el agua, se aplica vacío y se advierte si hay pérdidas o entrada de líquido. Si se añade un colorante al agua, se favorece la visualización.

9.6. El acondicionamiento secundario

Como se ha comentado con anterioridad, el acondicionamiento secundario puede asimilarse al embalaje exterior. A diferencia del primario, que es imprescindible en todo medicamento, en algunas ocasiones no existe acondicionamiento secundario, como por ejemplo en los preparados parenterales de gran volumen, ya sean de plástico o de vidrio.

Posee funciones de protección, presentación, identificación, información, imagen de marca homogénea, etc. Se divide en dos partes: el estuche o caja y el prospecto.

9.6.1. Estuche

Es el embalaje donde se introduce el envase primario. Suele estar constituido por una caja de cartulina, satinada, con el fin de conseguir una mejor presentación y mayor protección frente a la humedad.

Una de sus funciones más importantes es proteger al envase primario frente a golpes, roces o caídas. También actúa como elemento de identificación externa, ya que permite reconocer el medicamento a una cierta distancia.

Además, en el estuche o caja se recoge cierta información, conocida genéricamente bajo la denominación de “etiquetado”. Todos los datos que deben figurar vienen reglamentados por normativas legales. El Real Decreto 2236/1993 es el que actualmente regula el etiquetado de los medicamentos de uso humano; lo define como “las informaciones que constan en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario”.

En este decreto se enumeran los datos que han de mencionarse obligatoriamente en el etiquetado. Estarán expresados en caracteres fácilmente legibles, claramente comprensibles e indelebles. Estos datos no inducirán a error sobre la naturaleza del producto ni sobre las propiedades terapéuticas, para garantizar su correcto uso o administración. Asimismo, en el Anexo I de dicho decreto se establece la

CUADRO 9.7: Símbolos utilizados en los embalajes de medicamentos

SÍMBOLO	SIGNIFICADO
○ ● ◐ ◑ ✱ ✱✱	Dispensación con receta médica
◐ ◑	Dispensación con receta de estupefacientes
◐ ◑	Especialidades que contienen sustancias psicotrópicas incluidas en el Anexo I del Real Decreto 2829/1977
◐ ◑	Especialidades que contienen sustancias psicotrópicas incluidas en el Anexo II del Real Decreto 2829/1977
✱ ✱✱	Caducidad inferior a cinco años
✱ ✱✱	Conservación en frigorífico.

CUADRO 9.7:

Símbolos utilizados en los embalajes de medicamentos

SIGLAS	SIGNIFICADO
EFP	Especialidad farmacéutica publicitaria
H	Especialidad de uso hospitalario
DH	Especialidad de diagnóstico hospitalario
ECM	Especial control médico
TLD	Tratamiento de larga duración
EFG	Especialidad farmacéutica genérica

CUADRO 9.8:

Símbolos utilizados en los embalajes de medicamentos

Los símbolos y siglas deben estar situados en el ángulo superior derecho de las dos caras principales del embalaje exterior o debajo del Código Nacional, y en el ángulo superior derecho del acondicionamiento primario, en las mismas condiciones.

Los símbolos y siglas mencionados van acompañados en el embalaje exterior de las siguientes leyendas, colocadas en lugar bien visible: "Con receta médica", "Sin receta médica", "Uso hospitalario", "Diagnóstico hospitalario" y "Especial control médico". En el caso de medicamentos que no posean embalaje exterior, las leyendas se incluirán en el acondicionamiento primario.

Además, en todas las especialidades debe figurar el código de barras. El adoptado por el sector farmacéutico consta de 13 dígitos, de los cuales los dos primeros corresponden al país (84 en el caso de España), el tercero indica que es un producto farmacéutico (siempre es 7), del cuarto al sexto son 000, en los lugares del séptimo al duodécimo figuran los seis dígitos correspondientes al Código Nacional y el décimo tercero es un dígito de control.

información que debe incluirse en el embalaje exterior de los medicamentos, y que es la siguiente:

- Denominación del medicamento, seguida de la Denominación Oficial Española, la Denominación Común Internacional o, en su defecto, su denominación común o científica cuando el medicamento no contenga más que un único principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía. En el caso de existir varias formas farmacéuticas y/o varias dosificaciones del mismo medicamento, en la denominación de éste deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación, o, en caso necesario, "lactantes", "niños" o "adultos". Como norma general, las denominaciones no deben incluir ni abreviaturas ni siglas, y pueden imprimirse en braille.
- Composición cualitativa y cuantitativa en principios activos por unidad de administración o por un volumen o peso determinados, utilizando la Denominación Oficial Española, la Denominación Común Internacional o, en su defecto, su denominación común o científica.
- Forma farmacéutica y contenido en peso, volumen o unidades de administración.
- Relación cuantitativa de los excipientes que posean acción o efectos conocidos. Además, deberán indicarse de modo cualitativo todos los excipientes, cuando se trate de un producto parenteral, de una preparación tópica o de un colirio.
- Forma y, si fuere necesario, vía de administración.
- Advertencia: "Manténgase fuera del alcance de los niños" y cualquiera otra, cuando sea necesario.
- Fecha de caducidad, con indicación expresa de mes y año.
- Cuando sea necesario, condiciones particulares de conservación. Si se trata de un medicamento de preparación extemporánea, se debe indicar el tiempo de validez de la preparación, una vez reconstruida, incluyendo un recuadro, tanto en el embalaje exterior como en el acondicionamiento primario, para que el paciente pueda anotar la fecha de caducidad.
- Precauciones especiales de eliminación de los productos no utilizados o de los residuos derivados de estos productos, en su caso.
- Nombre y dirección del titular de la autorización del medicamento.
- Código Nacional de Medicamentos.
- Identificación del lote de fabricación.
- Si se trata de especialidades farmacéuticas publicitarias, la indicación de uso.
- Precio de venta al público, y precio de venta al público con impuestos incluidos.
- Condiciones de prescripción y dispensación.
- Si procede, cupón preimprimado para su reembolso por el Sistema Nacional de Salud.
- Todos aquellos símbolos, siglas y leyendas descritos en el Anexo II del mismo Real Decreto, en los casos en que sea necesario (cuadros 9.7 y 9.8).

Si se trata de muestras gratuitas, en todos los envases debe figurar la mención “Muestra gratuita. Prohibida su venta”. Además, aquéllos no llevarán código de barras ni cupón precinto o, en todo caso, se encontrará anulado.

9.6.2. Prospecto

Según el mencionado decreto por el que se regula el etiquetado y el prospecto de los medicamentos de uso humano, se define el prospecto como la información escrita dirigida al consumidor o usuario, que acompaña al medicamento.

El prospecto es diferente a la ficha técnica, que posee carácter más específico, ya que va dirigida a profesionales sanitarios. Debe estar redactado en términos claros y comprensibles para el paciente y está permitida la inclusión de motivos gráficos que complementen la información escrita.

En el Anexo III de este decreto se establece el contenido mínimo del prospecto de las especialidades farmacéuticas y demás medicamentos de fabricación industrial. Se recogen los siguientes aspectos:

— Identificación del medicamento:

- Denominación del medicamento, seguida de la Denominación Oficial Española, la Denominación Común Internacional o, en su defecto, su denominación común o científica cuando el medicamento no contenga más que un único principio activo y su denominación sea un nombre de fantasía. En el caso de existir varias formas farmacéuticas y/o varias dosificaciones del mismo medicamento, en la denominación de éste deberá figurar la forma farmacéutica y/o la dosificación o, en caso necesario, la indicación “lactantes”, “niños” o “adultos”.
- Composición cualitativa completa, tanto de principios activos como de excipientes, así como la composición cuantitativa en principios activos y excipientes que tengan acción o efectos conocidos. Se debe utilizar, como en los casos anteriores, las denominaciones Oficial Española o Común Internacional, o, en su defecto, su denominación común o científica.
- Forma farmacéutica y contenido en peso, en volumen o en unidades de toma.
- Categoría farmacoterapéutica o tipo de actividad, en términos fácilmente comprensibles por el consumidor.
- Nombre y dirección del titular de la autorización sanitaria del medicamento y, en su caso, del fabricante.

— Indicaciones terapéuticas.

— Información necesaria previa a la toma del medicamento:

- Contraindicaciones.
- Precauciones de empleo.
- Interacciones medicamentosas o de cualquier otro tipo (alcohol, alimentos, tabaco) que puedan afectar a la acción del medicamento.
- Advertencias especiales a ciertos usuarios, como niños, mujeres embarazadas o en período de la lactancia, ancianos, deportistas o personas con ciertas patologías específicas.
- Posibles efectos del medicamento sobre la capacidad de conducir un vehículo o manejar determinada maquinaria.
- Excipientes que posean acción o efectos conocidos, cuyo conocimiento sea importante para una utilización más racional del medicamento.

— Instrucciones necesarias para conseguir una buena utilización del medicamento:

- Posología.
- Forma y, si fuere necesario, vía de administración.
- Frecuencia de administración, precisando en los casos necesarios el momento en el que se pueda o deba administrar el medicamento.
- Duración del tratamiento, cuando tenga que ser limitada.
- Medidas que se deben tomar en casos de sobredosis.
- Actitud que ha de adoptarse en caso de haber omitido la administración de una o varias dosis.
- Indicación, si es necesario, del riesgo de síndrome de abstinencia.
- Instrucciones, si ha lugar, para la correcta preparación extemporánea del medicamento.

— Descripción de las reacciones adversas que puedan observarse durante el uso normal del medicamento y, en su caso, medidas que deben adoptarse. Asimismo, se tiene que indicar expresamente al paciente que debe comunicar a su médico o farmacéutico cualquier reacción adversa no descrita en el prospecto.

— Aspectos referentes a la conservación y fecha de caducidad:

- Advertencia de no sobrepasar dicha fecha.
- Condiciones especiales de conservación, si procede.
- En ciertos casos, advertencia con respecto a signos visibles de deterioro.
- En el caso de preparaciones extemporáneas multidosas, se debe indicar las condiciones de conservación del preparado reconstituido, así como su plazo de validez, ya sea a temperatura ambiente o en frigorífico.

— Fecha de la última revisión del prospecto.

— En último lugar, al final del texto, en párrafo aparte, deberá figurar la frase: “Los medicamentos deben mantenerse fuera del alcance de los niños”.

9.7. Acondicionamientos especiales

Además de los procedimientos de acondicionamiento seguidos habitualmente, existen algunos casos particulares que requieren ciertas especificaciones o modificaciones concretas, ya sea en el acondicionamiento primario, en el secundario o en ambos. En este apartado se recogen algunas de estas situaciones.

9.7.1. Radiofármacos

Los radiofármacos son preparados farmacéuticos que contienen algún componente radiactivo y se utilizan tanto con fines diagnósticos como terapéuticos. Poseen la plena consideración de medicamento, es obligatorio su registro como tal en todos los países de la Unión Europea.

Deben envasarse en recipientes herméticos protegidos por un contenedor de plomo, que sirve de defensa frente a la irradiación, de conformidad con las normas

nacionales e internacionales que regulan la conservación de sustancias radiactivas.

En lo que respecta a la información, tanto el acondicionamiento primario como el secundario de estos medicamentos deben encontrarse etiquetados de acuerdo a las disposiciones legales vigentes que regulan el transporte del material radiactivo. Además de los datos que tienen que figurar en el etiquetado de protección de estos preparados se incluirá la explicación completa de los códigos que se han utilizado. Asimismo, se indicará la cantidad de radiactividad total del contenido del recipiente, en el caso de que sean cápsulas, siempre en una fecha y hora determinadas.

En la etiqueta del envase primario constará la siguiente información:

- Nombre y código del medicamento, con inclusión del nombre o símbolo químico del radionucleido.
 - Lote y fecha de caducidad.
 - El símbolo internacional de la radiactividad.
 - Nombre del fabricante.
 - La cantidad de radiactividad.
 - Vía de administración.
- En el prospecto destinado a los usuarios, además de la información requerida para las restantes especialidades farmacéuticas, se debe incluir:

— Nombre del producto y descripción de su uso.

- Descripción del contenido.
- Nombre y dirección del fabricante.
- Identificación y características de los componentes radiactivos para la preparación extemporánea del radiofármaco.

- Instrucciones detalladas para su preparación extemporánea, incluyendo el rango de actividad y volumen, así como los requisitos para la conservación y período de validez del fármaco una vez preparado.
- Indicaciones y contraindicaciones del radiofármaco preparado.
- Advertencias y precauciones relativas a los componentes y al radiofármaco preparado, incluidas las precauciones de seguridad durante la preparación y administración del radiofármaco, así como para la eliminación del envase y de los residuos generados.
- Cuando sea aplicable, farmacología y toxicología del radiofármaco, vía de eliminación y vida media efectiva.
- Dosimetría interna del paciente debido al radiofármaco preparado.
- Pureza radioquímica requerida y otras características importantes y método analítico para realizar el control de calidad final.
- Recomendaciones de utilización del radiofármaco preparado y dosis recomendada.

Por otra parte, los locales donde se manipulen productos radiactivos deben satisfacer los requisitos de radioprotección recogidos en el Reglamento de protección sanitaria contra las radiaciones ionizantes (Real Decreto 53/1992, de 24 de enero) y estar autorizados como instalación radiactiva.

9.7.2. Especialidades publicitarias

La información que figura en el material de acondicionamiento de las especialidades farmacéuticas publicitarias será semejante a la de los restantes medicamentos, excepto en la fecha de ciertos aspectos, que vienen recogidos específicamente en el Real Decreto 2236/1993 referente a etiquetado y prospecto de los medicamentos de uso humano.

- Con respecto a su nombre, no podrá ser igual al de otra especialidad farmacéutica o inducir a confusión con él.
- Se debe hacer constar en el acondicionamiento secundario el uso al que está dedicada.
- En los casos necesarios, cuando así lo exija la administración sanitaria, se deberán incluir o resaltar ciertos textos, para evidenciar o destacar alguna característica de ese medicamento.

9.7.3. Productos para el cuidado y mantenimiento de lentes de contacto

El etiquetado de estos productos viene regulado por el Real Decreto 1082/1991, de 28 de junio. En él se indica que en el acondicionamiento de estos preparados se

deben incluir, en lengua española y con caracteres legibles, al menos los siguientes datos:

- Denominación del preparado.
- Composición cuantitativa de los componentes activos y conservantes.
- Función del preparado y tipo de lente a que se destina.
- Contenido del envase, expresado en unidades del sistema internacional.
- El vocablo “estéril”, si se trata de formas líquidas.
- Nombre y dirección del fabricante y del responsable de la puesta en el mercado.
- Número de inscripción del producto en el Registro de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.
- Lote de fabricación.
- Fecha de caducidad, referida al producto no abierto y en condiciones adecuadas de conservación, indicándose mes y año.
- Tiempo de utilización recomendado, una vez abierto el envase.
- Instrucciones para su utilización y conservación, así como contraindicaciones y precauciones de empleo del preparado.

Si no fuera posible incluir toda esta información en el etiquetado, se adjuntará en un folleto de instrucciones en el interior del envase. En los envases monodosis y en todos aquellos en los que no fuera posible la consignación en la etiqueta de los datos anteriormente citados, se debe hacer constar en el envase, como mínimo, los datos referentes a la denominación, lote de fabricación y fecha de caducidad, así como el vocablo “estéril”, si el preparado lo fuera.

9.7.4. Medicamentos veterinarios

Los medicamentos veterinarios tendrán que ser comercializados en envases adecuadamente identificados, con un cierre tal que garantice su contenido y que una vez abierto quede inutilizado.

Como queda recogido en la Ley del Medicamento, en dichos envases deberá figurar en caracteres indelebles y legibles, al menos en castellano, los siguientes datos:

- Denominación autorizada bajo la cual se comercializa el producto.
- Grupo en el que se ha incluido el producto, de acuerdo con la legislación vigente.
- Composición cualitativa y cuantitativa de los ingredientes activos, bajo las condiciones que figuren en la autorización.
- Precauciones.
- Fecha de caducidad.
- Peso neto o volumen, según proceda, utilizando el sistema métrico decimal.

- Número de lote de fabricación y de sub lote, si éste existiera.
- La expresión “de uso veterinario”, con caracteres suficientemente visibles.
- Nombre y dirección de la entidad que ostenta el registro.
- Número de autorización de la entidad y del registro del producto.
- Símbolos que se puedan establecer al efecto.
- Especies animales a las que se destina.
- Normas para su utilización, conservación y manejo, de acuerdo con las condiciones en las que ha sido autorizado. Deberán incluir el período de retirada previo cuando el medicamento esté destinado a animales productores de alimentos para el consumo humano.

9.8. Materiales de acondicionamiento

En una industria farmacéutica, la adquisición, manipulación y control del material de acondicionamiento exige idéntica atención que la prestada a las materias prima y se deben seguir los mismos trámites.

En primer lugar, se efectúa la recepción de los productos, la cual se desarrolla siguiendo las siguientes fases: recepción física, limpieza de los contenedores, inspección visual, recuento de la mercancía, documentación del acto de recepción y etiquetado de los contenedores, que se deberá efectuar sobre todos los paquetes recibidos colocando una etiqueta de color amarillo. A continuación, se pasará la mercancía a la zona de cuarentena, donde se realiza el correspondiente muestreo y se señala con una etiqueta de color azul. Allí debe permanecer hasta su aprobación o rechazo, una vez efectuados los análisis pertinentes. Si éstos son conformes, se coloca a la mercancía una etiqueta de color verde y se ubica en el almacén de material de acondicionamiento. En caso contrario, la etiqueta será de color rojo y los productos pasan al almacén de productos rechazados.

Toda esta labor es responsabilidad del Departamento de Control de Calidad. Debe efectuarse en el menor tiempo posible para que la mercancía pueda ser utilizada o devuelta al proveedor, según proceda.

En lo que respecta a su ubicación, no se requieren cubículos ni ninguna otra protección ambiental especial. Puede almacenarse en áreas separadas, adecuadamente delimitadas y señalizadas.

A continuación, se recogen las características más importantes de los materiales habitualmente utilizados en el acondicionamiento de medicamentos.

9.9.1. Vidrio

El vidrio ha sido una de las sustancias más empleadas para la elaboración de envases de productos farmacéuticos, ya que presenta una serie de propiedades que lo hacen especialmente útil para ello, como el transparencia, el brillo, la facilidad

de expansión térmica ha de ser pequeño para que pueda tolerar los cambios bruscos de temperatura y las diferencias de presión que experimentará durante el proceso de esterilización en autoclave. Además, debe ser impermeable a los constituyentes del medicamento y aislante de agentes externos tales como el aire, la humedad o las radiaciones luminosas. Por otra parte, tiene que mostrar una elevada resistencia hidrolítica en un amplio intervalo de temperatura.

C) Tipos

El vidrio utilizado para la fabricación de los recipientes destinados a las preparaciones farmacéuticas se clasifica en función de la resistencia hidrolítica que presenta. Se entiende como tal la ofrecida por el vidrio a la cesión de sustancias minerales solubles en agua, en condiciones determinadas. Esta resistencia se determina valorando la alcalinidad que se cede al medio, utilizando como tal agua recientemente destilada. Sobre esta base, existen tres tipos de vidrio:

- **Tipo I.** Es el vidrio neutro, en el que las sustancias alcalinas se han eliminado utilizando óxido bórico. Presenta una temperatura de fusión muy elevada: 1750 °C; además, el intervalo de temperatura en el que se puede trabajar con él es sumamente estrecho. Todo ello, junto con el coste del óxido bórico, se traduce en un precio de fabricación muy elevado que restringe el empleo de este vidrio solamente a situaciones específicas.
- **Tipo II.** Se obtiene tras someter la superficie del vidrio tipo III a un tratamiento en caliente con dióxido de azufre, sulfato amónico o cloruro amónico. Así se neutraliza parte de los radicales básicos presentes en la superficie del material. Este proceso deja la superficie con un aspecto nebuloso, debido principalmente a la presencia de sulfato sódico, por lo que se hace necesario lavar el vidrio antes de su utilización.
- **Tipo III.** Es un vidrio alcalino o tratado con sosa. Es el material más ampliamente utilizado en las situaciones en las que la extracción de los iones metálicos alcalinos no constituye un factor crítico para el preparado farmacéutico.

Los recipientes de vidrio tipo I o II se utilizan para contener soluciones inyectables; la elección entre estas dos clases de vidrio depende de las propiedades físicas y químicas de las diferentes preparaciones. Los recipientes fabricados en vidrio tipo III se destinan, únicamente, a contener polvos o inyectables líquidos con vehículos no acuosos.

A continuación, se recoge el *ensayo de resistencia hidrolítica del vidrio*, según la Farmacopea Europea. El ensayo se debe efectuar con recipientes nuevos. El número de recipientes que han de ser examinados y los volúmenes de líquidos de ensayo para la valoración final se indican en el cuadro 9.9.

A) Estructura y composición

de limpiado, la rigidez, inercia química, etc. No obstante, tiene dos inconvenientes básicos, como son su fragilidad y elevado peso, que explica que su uso haya quedado restringido a preparaciones farmacéuticas muy específicas y que haya sido sustituido, en gran medida, por el plástico.

Se trata de un material que no presenta una estructura química definida ni una composición constante, circunstancias que constituyen una ventaja, en cierta forma, al permitirle una mayor versatilidad relativa a las propiedades que ostenta.

Las tendencias actuales consideran al vidrio como un polímero, aunque durante mucho tiempo ha sido tratado como un sólido amorfo, consideración errónea si se tiene en cuenta que si existe cierta ordenación en sus elementos constituyentes, presentando una estructura de carácter reticular. Por otra parte, tanto las curvas de fusión como las de enfriamiento del vidrio son continuas, sin exhibir interrupciones bruscas que indiquen punto de fusión o de solidificación, rasgo típico de las sustancias cristalinas. Por lo tanto, se puede considerar al vidrio como un material no cristalino, pero cuyos componentes están dispuestos formando una estructura reticular.

Esta estructura, derivada de la unión del oxígeno (constante en todos los vidrios) con otros componentes más o menos variables, constituye el *retículo vítreo*.

Entre estos componentes, hay que destacar unos elementos indispensables: los *formadores del retículo*. Los más utilizados en los vidrios de uso farmacéutico son el silicio y el boro.

Además, con objeto de modificar las propiedades que esta estructura base confiere al vidrio, también se emplean otras sustancias, conocidas como elementos *deformadores de retículo* (sodio, potasio, litio, calcio y bario, principalmente). Por último, existe un tercer grupo de elementos, constituidos por iones, que pueden actuar como formadores o deformadores del retículo (aluminio, hierro, manganeso, plomo y titanio).

B) Características

La combinación adecuada de todos estos elementos da lugar a distintos tipos de vidrio con diferentes características, aunque únicamente el que cumple con unos requisitos específicos podrá ser empleado para la fabricación de envases de uso farmacéutico.

De manera muy general, el vidrio debe ser homogéneo y presentar propiedades de fusión adecuadas que le permitan evitar roturas debidas a tensiones internas. Asimismo, debe poseer suficiente resistencia mecánica, con objeto de soportar los pequeños golpes que pueda sufrir durante su manipulación. Su coeficiente

CUADRO 9.9

Número de recipientes que han de ser examinados y volúmenes de líquidos de ensayo para la valoración final

CAPACIDAD O VOLUMEN NOMINAL (mL)	NÚMERO DE RECIPIENTES	VOLUMEN (mL) DEL LÍQUIDO DE ENSAYO A VALORAR
Hasta 5	Al menos 10	50
Superior a 5 y hasta 30	Al menos 5	50
Superior a 30	Al menos 3	100

El modo operatorio es el siguiente: se lava cuidadosamente, dos veces como mínimo, cada recipiente con agua purificada mantenida a temperatura ambiente; después, justo antes del ensayo, se vuelve a lavar con agua recientemente destilada. Durante esta operación se llenan los recipientes hasta el desbordamiento, se vacían y se calcula el volumen medio. Con agua recientemente destilada, se llenan las ampollas hasta el volumen máximo compatible con su cerrado por fusión del vidrio, y se cierran. Se llenan los viales hasta el 90% de su capacidad de desbordamiento y se cubren con cristalizadores de vidrio borosilicatado lavados con agua recientemente destilada.

Se colocan los recipientes sobre el cestillo de autoclave, a la temperatura ambiente; el nivel de agua en el autoclave estará a una altura inferior a la del cestillo. Se cierra el aparato y se efectúan las operaciones siguientes:

- Se elimina el aire mediante una purga de 10 minutos.
- Se eleva la temperatura de 100 a 121 °C en 20 minutos.
- Se mantiene la temperatura a 121 °C durante 60 minutos.
- Se baja la temperatura de 121 a 100 °C en 40 minutos.

Con las precauciones pertinentes, se retiran los recipientes del autoclave y se enfrían en un baño de agua corriente.

Se efectúa la valoración en la hora siguiente a la salida de los recipientes del autoclave. Se reúnen los líquidos de ensayo procedentes del conjunto de los recipientes tratados y se mezclan. Se mide el volumen prescrito (cuadro 9.9) y se introduce el líquido en un matraz cónico. En otro matraz idéntico, se añade el mismo volumen de agua recientemente destilada.

En cada matraz se añade la cantidad necesaria de disolución de rojo de metilo R, es decir, 0,1 mL por 50 mL de líquido. Se valora el blanco con ácido clorhídrico 0,01 N. A continuación, se valora el líquido de ensayo con el mismo ácido, hasta que el color del viraje sea idéntico al obtenido en la valoración del blanco. Se resta al valor obtenido en la valoración del líquido de ensayo, el obtenido en la valoración del blanco y se expresan los resultados en mililitros de ácido clorhídrico 0,01 N por 100 mL. El valor encontrado no debe sobrepasar los límites indicados en el cuadro 9.10.

CUADRO 9.10

Valores límites de la resistencia hidrolítica del vidrio

CAPACIDAD DEL RECIPIENTE EN mL*	VOLUMEN (mL) DE HCl 0.01 N**	
	Vidrio de los tipos I y II	Vidrio del tipo III
Hasta 1	2,0	20,0
Superior a 1 y hasta 2	1,8	17,6
Superior a 2 y hasta 5	1,3	13,2
Superior a 5 y hasta 10	1,0	10,2
Superior a 10 y hasta 20	0,80	8,1
Superior a 20 y hasta 50	0,60	6,1
Superior a 50 y hasta 100	0,50	4,8
Superior a 100 y hasta 200	0,40	3,8
Superior a 200 y hasta 500	0,30	2,9
Superior a 500	0,20	2,2

* Volumen correspondiente al 90 % del volumen medio de desbordamiento.

** Para 100 mL de líquido de ensayo

La Farmacopea Europea recoge también dos ensayos para diferenciar el vidrio tipo I y II. El primero de ellos es el *método de vidrio pulverizado*. Para llevarlo a cabo se trituran groseramente con el martillo, 100 g de vidrio procedente de tres recipientes como mínimo; la dimensión mayor de los fragmentos obtenidos no debe sobrepasar los 25 mm. Se introduce una parte de la muestra en el mortero, se inserta el pistilo y se golpea fuertemente con el martillo una sola vez. Se pasa el contenido del mortero a través del tamiz superior (a) del juego. Se repite la operación cuantas veces sea necesario, hasta que se haya tratado la totalidad de la muestra. Se pasa rápidamente por los tamices y se somete el vidrio que queda en los tamices (a) y (b) a una nueva trituration. Se repite la operación hasta que sólo queden sobre el tamiz (a) 20 g de vidrio aproximadamente. Se elimina esta fracción, así como la que ha pasado a través del tamiz (c) y que se encuentra en el recipiente receptor. Se somete el juego de tamices a una agitación manual o mecánica durante cinco minutos. Se conserva para el ensayo la fracción de polvo de vidrio que ha pasado el tamiz (b) y que es retenida por el tamiz (c).

Se eliminan las partículas metálicas que pueda contener el polvo por medio de un imán y se introducen en un matraz cónico aproximadamente 22 g de polvo de vidrio y 60 mL de acetona R, se agita y se decanta rápidamente el líquido sobrenadante. Se repite esta operación cinco veces. Se extiende el polvo de vidrio sobre un cristallizador y, previa evaporación de la acetona a la temperatura ambiente, se seca en la estufa a 110 °C, durante 20 minutos.

A continuación, se colocan 20 g exactamente pesados de la muestra de polvo de vidrio en un matraz cónico de 250 mL previamente "envejecido" (matraz que ya ha sido utilizado con anterioridad para efectuar este ensayo; alternatively,

campo de los plásticos, explican que el uso de estos últimos materiales vaya haciéndose cada vez más habitual en casi todas las formas de dosificación.

CUADRO 9.11

Distinción entre los vidrios de tipo I y II tras el ensayo de superficie con recipiente tratado con ácido fluorhídrico

VIDRIO DE TIPO I	VIDRIO DE TIPO II
Los valores están próximos a los de la resistencia hidrofílica.	Los valores encontrados sobrepasan ampliamente a los de la resistencia hidrofílica. Se aproximan a los valores de los vidrios de tipo III.

9.8.2. Plásticos

El plástico es un material que está compuesto principalmente por una o varias sustancias poliméricas de elevado peso molecular. Se trata de un producto sólido que presenta la capacidad de ser moldeado durante su procesamiento hasta una forma final determinada.

Durante los últimos treinta años, el plástico ha ido sustituyendo a otros materiales de envasado tradicionales, como el metal o el vidrio, por presentar bajo peso y ser resistente a los golpes. Además, el plástico posee baja reactividad, es económico y goza de una gran versatilidad, por lo que se pueden fabricar envases de post-bilidades muy variadas, adaptables a cualquier tipo de exigencia.

Por todo ello, se comprende que el plástico se haya introducido en el campo del envasado farmacéutico con gran auge. De hecho, actualmente el plástico se utiliza con gran profusión, formando parte de numerosos elementos de la vida cotidiana.

A pesar de estas ventajas, tienen también ciertos inconvenientes, como problemas derivados de la cesión de algunos constituyentes del envase, fenómenos de adsorción o absorción, permeabilidad, baja resistencia frente al calor, etc.

A) Composición

El conocimiento preciso de los componentes que forman parte de un envase de plástico es sumamente importante, ya que una mínima cesión de algunos de ellos puede alterar su contenido, muchas veces de forma irreparable. Estos constituyentes se pueden clasificar en cuatro categorías: polímero (componente mayoritario y principal), residuos (asociados con el proceso de polimerización y derivados del mismo, como algunos monómeros y disolventes), aditivos (sustancias añadidas al polímero base para modificar el plástico en alguna de sus características específicas) y, finalmente, otros componentes adicionados durante el proceso

cia hidrofílica del vidrio.
Después de enfriar, se retiran los cristalizadores que tapaban los matraces, se secan cuidadosamente éstos y se llevan a los pesos primitivos respectivos, adicionando agua recientemente destilada.

Para efectuar la valoración se introducen 50 mL (correspondientes a 10 g de vidrio) de líquido sobrenadante transparente en un matraz cónico. En otro matraz idéntico se hace lo mismo utilizando agua recientemente destilada para obtener un blanco. En cada matraz se introducen 0,1 mL de disolución de rojo de metilo R. Se valora el blanco con ácido clorhídrico 0,01 N. Se valora a continuación el líquido de ensayo hasta que el color del viraje sea idéntico al obtenido en la valoración del blanco. Se resta al valor obtenido en la valoración del líquido de ensayo el obtenido en primera valoración del blanco y se expresan los resultados en mililitros de ácido clorhídrico 0,01 N por 10 g de vidrio.

Los valores máximos característicos de los vidrios del tipo I y II son, respectivamente, 2 mL y 17 mL de ácido clorhídrico 0,01 N.

El segundo ensayo es el *método de superficie con recipiente tratado con ácido fluorhídrico*. El número de recipientes que han de ser examinados y los volúmenes de líquido de ensayo necesarios se indican en el cuadro 9.9.

Para llevar a cabo este ensayo se lavan dos veces los recipientes con agua purificada. Después se llenan completamente con una disolución del 4% v/v de ácido fluorhídrico R y se dejan a temperatura ambiente durante 10 minutos. Se vacían los recipientes y se lavan cuidadosamente cinco veces seguidas con agua purificada. Justo antes del ensayo, se vuelven a lavar con agua recientemente destilada. Los recipientes así preparados se someten a continuación a un tratamiento idéntico al realizado en la determinación de la resistencia hidrofílica del vidrio. Los resultados se calculan según las indicaciones mencionadas al hablar del ensayo de resistencia hidrofílica del vidrio.

Los resultados obtenidos se comparan con los valores de la resistencia hidrofílica; su significación viene dada en el cuadro 9.11.

Los recipientes de vidrio disponibles en el mercado varían en un intervalo de tamaño comprendido entre 1 y 1.000 mL y pueden presentarse como cristal transparente, ámbar o incluso verde, en ocasiones especiales.

En cualquier caso, a pesar de las características tan ventajosas que presenta el vidrio para la fabricación de envases de productos farmacéuticos, las limitaciones derivadas de su fragilidad y peso, en combinación con los avances realizados en el

de fabricación, empleados para favorecer su desarrollo (agentes catalíticos, aceleradores y amplificadores).

1. Polímeros

Existen más de cien polímeros diferentes, con cualidades y costos de fabricación muy variados, que pueden ser empleados en la producción de envases de plástico para uso farmacéutico. Éstos se pueden clasificar, globalmente, en dos grandes categorías: termoplásticos (plásticos rígidos a temperaturas normales de trabajo, pero que pueden ser fundidos a altas temperaturas y, por lo tanto, reprocesados) y plásticos termoendurecidos, que son aquellos que experimentan un cambio químico durante el proceso de prensado en caliente que los endurece, sin que puedan luego ser ablandados. Por tanto, son materiales que, al no fundir, no pueden reprocesarse.

A continuación, se hace un breve resumen de los más habituales, y se indican, someramente, sus propiedades y usos.

Polímeros termoplásticos

- *Polímeros acrílicos.* En este grupo se incluyen los polimetacrilatos, poliacrilatos y copolímeros de acrilonitrilo. También son habituales las combinaciones de metacrilato y ésteres de acrilato y acrilonitrilo. Presentan ciertas ventajas que permiten su uso como material de envasado de numerosos productos farmacéuticos. Entre ellas, se pueden citar sus excepcionales propiedades ópticas, su escasa absorción de agua, la buena resistividad eléctrica, una excelente resistencia a las condiciones ambientales y la baja tensión superficial. Como inconveniente, es necesario señalar que presentan baja resistencia al calor.
- *Nylon.* El término "nylon" designa, genéricamente, una clase de poliamidas que contienen, en sus estructuras poliméricas, grupos repetidos de amidas conectados con unidades de metileno. Presentan una elevada resistencia química a la mayoría de los disolventes y productos químicos (a excepción de soluciones concentradas de determinados ácidos minerales, compuestos fenólicos y oxidantes fuertes). Asimismo, forman películas relativamente transparentes de gran resistencia mecánica. Por todas estas razones, este tipo de material plástico es muy utilizado en el envasado para la fabricación de láminas.
- *Poliolefinas.* Dentro de este grupo cabe destacar el polietileno y el polipropileno.
 - *Polietileno.* Existen dos tipos de polietileno: el de baja densidad o ramificado, que es el convencional, y el de alta densidad o lineal, más cristali-

lino y con mayor resistencia al calor que el primero. Presentan buenas propiedades en cuanto a permeabilidad frente al oxígeno, absorción de agua, inercia frente a ácidos y bases, resistencia a los impactos y no tienen ni olor ni sabor. Globalmente, y sobre la base de sus numerosas ventajas, los diversos polietilenos se adaptan perfectamente a los requisitos de envasado de muchos productos farmacéuticos, ya sean líquidos, sólidos o incluso estériles.

Al ser unos de los plásticos más empleados habitualmente como material de envase, a continuación se exponen, de manera más particularizada, sus características y usos.

El *polietileno de baja densidad* se obtiene por polimerización del etileno a alta presión en presencia de oxígeno o de iniciadores generadores de radicales libres empleados como catalizadores. Se presenta en forma de bolitas, granulados o láminas translúcidas de espesor variable, prácticamente insolubles en agua, etanol, metanol, cloroformo, éter y hexano. Es flexible, no resiste la esterilización al autoclave, ya que se ablanda a partir de unos 100 °C, y se suele utilizar para fabricar recipientes destinados a contener preparaciones parenterales y oftálmicas. En este caso, no contiene ningún tipo de aditivo.

El *polietileno de alta densidad* es obtenido por polimerización de etileno a baja presión en presencia de catalizadores. Se presenta en forma de polvo, bolitas, granulados o láminas translúcidas de espesor variable. Es prácticamente insoluble en agua, etanol, hexano y metanol, y soluble en hidrocarburos aromáticos a temperaturas elevadas. Resiste el autoclave y se suele utilizar para la elaboración de recipientes y cierres para preparados parenterales.

Con el fin de determinar la permeabilidad frente al vapor de agua de los recipientes de polietileno se puede efectuar el ensayo recogido en USP 23. El procedimiento es el siguiente: se seleccionan doce envases de forma y tamaño homogéneos y se limpian cuidadosamente con un paño que no ceda ningún tipo de partículas. A continuación, se toman diez de ellos y se les añade un agente desecante (cloruro cálcico anhidro de 4 a 8 mesh, desecado a 110 °C durante una hora y enfriado posteriormente en un desecador).

La cantidad de desecante que hay que adicionar es función de la capacidad del recipiente: aquellos con volumen igual o superior a 20 mL se llenan hasta 13 mm por debajo del cierre, mientras que los que poseen una capacidad inferior a 20 mL se van llenando hasta completar sus dos terceras partes. Los dos recipientes restantes (control), se llenan con perlas de vidrio hasta alcanzar un peso similar al de los anteriores. Finalmente, se cierran todos mediante termosellado utilizando una lámina compuesta.

A continuación se pesan todos los envases de modo individual y se almacenan a una temperatura de 23 ± 2 °C y humedad relativa del $75 \pm$

3%. Este porcentaje de humedad puede conseguirse colocando en un desecador una solución saturada de cloruro sódico en agua al 35% p/v. Después de 336 ± 1 hora (equivalentes a 14 días), se pesan de nuevo todos los recipientes de modo individual.

La permeabilidad al vapor de agua, que está expresada en velocidad (mg/día · litro), se calcula aplicando la siguiente ecuación:

$$v = \frac{14V}{1000} \left[(T_f - T_i) - (C_f - C_i) \right]$$

donde v es la velocidad; V , el volumen del envase, expresado en mL; $(T_f - T_i)$, la diferencia entre el peso final y el inicial de cada uno de los envases ensayados, expresada en mg; y finalmente, $(C_f - C_i)$, la media de las diferencias entre el peso final y el inicial de los dos envases control, expresada en mg.

El polietileno de alta densidad cumple los requisitos de esta Farmacopea si solamente en uno de los diez envases ensayados la permeabilidad al vapor es superior a 10 mg/día · litro y en ninguno de ellos se supera los 25. Para el polietileno de baja densidad se indica lo mismo, pero con valores de 20 y 30 mg/día · litro, respectivamente.

• **Poliisopropileno.** El poliisopropileno es un homopolímero del propileno o un copolímero de propileno que contiene hasta un 20% de etileno, o una mezcla de poliisopropileno con polietileno, cuya proporción puede ser de hasta un 20%. Es más ligero, rígido y termoestable que el polietileno, y presenta las mismas características de inercia química. Tiene prácticamente idénticas aplicaciones que el polietileno como material de envasado y puede ser esterilizado en autoclave.

- **Poliestireno.** Este tipo de polímero es uno de los plásticos más antiguos, muy utilizado para la fabricación de envases y jeringas. Sus resistencias química y térmica no son demasiado elevadas, pero actualmente están siendo mejoradas mediante el empleo de copolímeros que contienen acrilonitrilo y butadieno.
 - **Plásticos de vinilo.** A partir del grupo vinilo $[\text{CH}_2=\text{CH}-]$ se obtienen numerosos productos sumamente versátiles en cuanto a sus propiedades (blandos o duros, flexibles o rígidos, etc.). Los derivados más conocidos son el cloruro y el acetato de vinilo, que pueden ser empleados como homopolímeros entre sí o como copolímeros con otros derivados del vinilo o productos monoméricos. El material plástico más usado dentro de este grupo es el copolímero de cloruro y acetato de vinilo.
- Se presentan en forma de polvo, bolitas, granulados o láminas translúcidas de espesor variable, incolores o con una coloración ligeramente amarillenta pálida. Son inodoros.

Las formulaciones derivadas de estos plásticos vinílicos contienen numerosos aditivos, a veces en proporción elevada, lo que puede originar algunos problemas de cesión. A pesar de ello, estos materiales son muy empleados para la elaboración de envases plásticos por la multiplicidad de propiedades que ofrecen. En concreto, son muy utilizados para la fabricación de recipientes destinados a contener sangre humana, hemoderivados e inyectables de gran volumen.

- **Policarbonatos.** Se obtienen por la condensación de diversos polifenoles que confieren a la formulación una gran transparencia y una resistencia térmica y mecánica muy elevada. A su vez, exhiben una dureza similar a la de los metales, por lo que están sustituyendo a éstos en numerosas aplicaciones industriales. Los productos farmacéuticos que requieren envases muy transparentes están siendo fabricados, actualmente, a partir de policarbonatos.

Polímeros termoeindurecidos

El uso de estos polímeros para la fabricación de recipientes plásticos se reserva para cuando se necesite una elevada estabilidad térmica.

Entre los diversos productos de este tipo, los derivados del formaldehído son los más utilizados para la fabricación de cierres de recipientes de vidrio o de plástico, así como en todos aquellos casos en los que haya que emplear envases en donde se requiera aplicar altas temperaturas para su esterilización. Los derivados más empleados son el formaldehído de melamina, el de fenol y el de urea.

2. Aditivos

Además de los polímeros anteriormente citados, en la fabricación de los envases de plástico se suelen adicionar ciertos aditivos con el objeto de conferir al producto final determinadas propiedades. Estos aditivos deben ser suficientemente estables en la formulación, no pudiendo ser, bajo ningún concepto, cedidos al contenido del envase en cantidades tales que puedan condicionar la eficacia o la estabilidad del producto o aumentar su toxicidad. Por este motivo, se suelen exigir ensayos muy variados, tanto químicos como farmacológicos y toxicológicos, que evalúen el comportamiento final de las mezclas obtenidas.

La naturaleza y la cantidad de los aditivos que se vayan a adicionar vienen determinadas por el tipo de polímero, el proceso utilizado para la obtención del producto y por el uso esperado del envase final. De forma muy general, a continuación se comentan los aditivos que se emplean más habitualmente en las formulaciones de envases plásticos.

- **Lubrificantes.** Son utilizados para contribuir al procesamiento del material hasta su forma definitiva.

- *Estabilizantes*. Su objetivo es aumentar la estabilidad del polímero frente a la luz y la temperatura. Su empleo, aunque interesante, no está exento de problemas, ya que presentan una clara tendencia a migrar desde la superficie del envase durante el almacenamiento. Como poseen, a su vez, una solubilidad acuosa limitada, pueden precipitar en el contenido de los envases.
- *Plastificantes*. Son adicionados para proporcionar flexibilidad. Al igual que los estabilizantes, tienden a migrar del envase, por lo que resulta imprescindible seleccionar estos aditivos muy cuidadosamente.
- *Antiestáticos*. Se utilizan para prevenir el desarrollo de cargas electrostáticas en la superficie de los envases plásticos.
- *Reforzadores mecánicos*. Se emplean, básicamente, con las poliolefinas para reducir el coeficiente de fricción del material.

Además existen otros menos utilizados como los antioxidantes, colorantes, opacificantes, deslizantes, antideslizantes, agentes de liberación o emulsificadores, que también presentan problemas de cesión desde el envase hacia el contenido, por lo que se deben controlar exhaustivamente.

Es evidente la conveniencia de emplear estos componentes en la formulación de envases plásticos, pero también lo es la posibilidad de que sean cedidos al contenido del recipiente. Por lo tanto, se hace imprescindible garantizar la seguridad y estabilidad del sistema simulando las condiciones a las que se prevé pueda verse sometido.

A su vez, los posibles residuos y aditivos que pueden aparecer en el contenido de envases plásticos, cedidos a partir de éstos, varían dependiendo del polímero base empleado. Como ejemplo, cabe destacar que el polietileno da lugar a un nivel bajo de residuos; por el contrario, el cloruro de polivinilo contiene, invariablemente, un agente estabilizador necesario para reducir las degradaciones que este polímero puede sufrir durante el proceso de calentamiento.

B) Fabricación

Las propiedades finales de los envases plásticos no sólo dependen del polímero seleccionado o de los aditivos añadidos a la formulación, sino también del proceso escogido para conferirle al material polimérico su forma definitiva. Por ello, las condiciones exactas del proceso de fabricación de estos envases deben controlarse estrechamente con objeto de poder garantizar la uniformidad de los productos procedentes de los diferentes lotes de fabricación.

Existen numerosos métodos de fabricación de envases de plástico para preparaciones farmacéuticas. Entre ellos, los más frecuentes son el moldeo por inyección, el moldeo por extrusión e inyección y el moldeo por compresión.

Independientemente del proceso de que se trate, todas las operaciones de moldeo se efectúan mediante el siguiente ciclo: la resina básica se calienta, se ablanda, se le da forma en uno o varios moldes y se enfría hasta una temperatura a la

cual el envase puede ser manipulado sin distorsionarse. Después del moldeo, los plásticos se pueden decorar o pintar mediante otra serie de procesos, como la serigrafía, impresión en offset, etc.

9.8.3. Elastómeros

Por regla general, los elastómeros se utilizan para elaborar tapones de viales o cierres de cartuchos inyectables. Se trata, en ambos casos, de envases para productos estériles, que contienen un sólido o un líquido, acuoso u oleoso.

Como es conocido, los viales requieren un sistema de cerrado que permita la comunicación entre el interior y el exterior del envase sin perder sus condiciones de esterilidad. En algunos casos se necesita introducir un líquido, como por ejemplo, en los inyectables de preparación extemporánea. En otros, se precisa obtener dosis sucesivas manteniendo la esterilidad del producto (inyectable de dosis múltiples).

Para ello, se utiliza una aguja que, atravesando el tapón, permita el intercambio descrito. Por tanto, se debe utilizar un material que cumpla dos requisitos: por una parte, ser fácilmente perforable para permitir el paso de la aguja sin romper el tapón y originar pequeñas partículas de elastómero que irían a parar al contenido del vial, y, por otra, poseer unas condiciones óptimas de elasticidad que le permita recuperar su forma primitiva, manteniendo el estado inicial de estanqueidad. Con este fin se utilizan los elastómeros.

A) Tipos y composición

Estos materiales están compuestos por unas sustancias base a las que se añaden determinados aditivos con el fin de facilitar su producción o modificar sus características.

Dentro de los elastómeros base se pueden incluir los siguientes productos: el caucho natural, los cauchos sintéticos y los cauchos de siliconas.

Estos compuestos necesitan someterse a un proceso de vulcanización, previo a su utilización. De este modo, se disminuye su plasticidad y aumenta su elasticidad. Para ello, al elastómero base se le agrega un agente vulcanizante, sometiendo esta mezcla a presión y temperatura elevadas. Con este tratamiento, el vulcanizante provoca la formación de enlaces transversales entre las cadenas elastoméricas, impidiendo el deslizamiento de unas sobre otras. El más utilizado es el azufre.

Entre los aditivos que se suelen añadir se encuentran los aceleradores, activadores, sustancias de carga, antioxidantes, plastificantes o colorantes, los cuales proporcionan al producto final diferentes propiedades.

- *Aceleradores*. Son moléculas orgánicas que se utilizan para reducir el tiempo de vulcanización.

- *Activadores*. Se adicionan para optimizar la acción de los aceleradores y favorecer la vulcanización.
- *Antioxidantes*. Son sustancias que previenen el ataque del oxígeno y del ozono sobre los dobles enlaces existentes en estos compuestos, evitando así la pérdida de flexibilidad y elasticidad.
- *Sustancias de carga*. Se trata de polvos inertes de tamaño de partícula muy fino que se utilizan para modificar las propiedades mecánicas del elastómero vulcanizado y disminuir los costes de producción.
- *Plasticizantes*. Son productos que facilitan la incorporación y la dispersión de las sustancias de carga en la mezcla.
- *Colorantes*. Son pigmentos inorgánicos de diferentes tonalidades que sirven para colorear los elastómeros.

B) Características

Las características de los diferentes productos que se utilizan dependen del material de partida, de los aditivos incorporados y del proceso de vulcanización que se haya empleado. En el cuadro 9.12 se recogen las propiedades mecánicas y físicoquímicas de algunos de los elastómeros más utilizados como material de acondicionamiento de productos farmacéuticos.

Como se indica anteriormente, entre los problemas asociados a la utilización de tapones de caucho se puede citar el denominado *coring*, que consiste en la formación de pequeñas partículas de elastómero debido a la punción de la aguja en el tapón. Estas partículas pueden pasar al preparado parenteral y después ser inyectadas en el organismo junto con el medicamento. Evidentemente, los efectos perniciosos se encuentran directamente relacionados con el número de partículas inyectadas y con su tamaño.

Uno de los métodos utilizados para determinar esta cesión de partículas ha sido la norma alemana DIN 58366. En ella se indica que para cada elastómero que se somete a estudio se precisan 20 tapones, que se preparan 24 horas antes del ensayo en viales exentos de partículas, que contienen agua destilada previamente filtrada, hasta la mitad de su capacidad. Cada efecto se pincha perpendicularmente filtrada, a tal efecto, con una aguja de 0,8 mm de diámetro exterior previamente desengrasada con acetona. Una vez efectuados los cinco pinchazos, se toma 1 mL de agua destilada con la jeringa y se inyecta a través de la aguja en el vial. Una vez finalizada la prueba en los 20 tapones, se retira la capsula metálica y el tapón de cada vial y el líquido se filtra al vacío a través de un filtro de 0,45 m de poro, asegurando que no quede ninguna partícula en el vial. A continuación, se procede al recuento de las partículas retenidas en el filtro, clasificándose en función de su tamaño. El resultado se expresa en porcentaje, es decir, número de partículas observadas por cada 100 pinchazos.

CUADRO 9.12 Características de los elastómeros más utilizados en el acondicionamiento de productos farmacéuticos

ELASTÓMERO	PROPIEDADES MECÁNICAS	PROPIEDADES FÍSICOQUÍMICAS
Caucho natural	Alargamiento +++ Resistencia a la ruptura +++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a la oxidación + Resistencia a los ácidos y bases + Resistencia a los aceites + Impermeabilidad al vapor y a los gases ++
Polisopreno	Resistencia a la ruptura ++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a la oxidación ++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y a las bases ++ Impermeabilidad al vapor y a los gases ++
Caucho butilo	Resistencia a la ruptura + Resistencia a la propagación del corte + Elasticidad ++	Resistencia al calor + Resistencia a la oxidación ++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y a las bases ++ Impermeabilidad al vapor y a los gases ++
Butilos halogenados	Resistencia a la ruptura + Resistencia a la propagación del corte + Elasticidad ++	Resistencia al calor ++ Resistencia a la oxidación ++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y a las bases ++ Impermeabilidad al vapor y a los gases ++
Caucho de etilpropileno	Resistencia a la ruptura ++ Resistencia a la propagación del corte ++ Elasticidad ++	Resistencia al calor ++ Resistencia a la oxidación +++ Resistencia a los aceites + Resistencia a los ácidos y a las bases +++ Impermeabilidad al vapor y a los gases + Olor característico

+++ Muy alto. ++ Alto. + Bajo. – Muy bajo.

Para evitar este fenómeno se debe procurar que la aguja posea el menor diámetro posible y que cuente con borde biselado de ángulo inferior a 45°. Por otra parte, se ha observado que la producción de partículas es superior en aquellos preparados que se conservan en frigorífico; por ello, es aconsejable dejar que alcancen la temperatura ambiental antes de proceder a su utilización.

9.8.4. Metales

Hace ya algunas décadas que se utilizaban ciertos metales, principalmente el estaño o el aluminio, para fabricar recipientes rígidos destinados a envasar com-

primidos, cápsulas, pastillas, polvos e incluso productos líquidos. En la actualidad, se emplean otros materiales para acondicionar tales preparados, y el uso de los elementos metálicos ha quedado limitado a la elaboración de envases para aerosoles a presión, láminas metálicas (para los envases *blister* y de tiras), tubos, rígidos para formas sólidas, o colapsables, para semisólidas, y cápsulas metálicas, para el cierre de viales. También forman parte, junto con el papel y el plástico, de materiales laminados complejos.

El aluminio es el metal no férreo más utilizado en el mundo. Lo mismo ocurre en el acondicionamiento de productos farmacéuticos, ya que posee ciertas características que le confieren propiedades adecuadas para este fin. Es un elemento maleable de baja densidad y escasa resistencia química, que se puede mejorar por la formación de una capa protectora de alúmina en su superficie o por la aplicación de una resina epoxi. Es, además, un material opaco, resistente a la luz y a los gases, que no se rompe ni arde ni se oxida. Asimismo, se alea fácilmente con otros metales. Por otra parte, desde un punto de vista ecológico, es un metal que se puede reciclar fácilmente y cuyas propiedades no se alteran tras un proceso de reciclado, por lo que se puede recuperar indefinidamente.

9.8.5. Complejos

Los complejos son compuestos laminados mixtos formados por diferentes asociaciones: aluminio-polietileno, cloruro de polivinilo-aluminio-cloruro de polivinilideno, poliéster-polietileno, aluminio-laca, etc. Son materiales muy utilizados en el acondicionamiento primario de comprimidos y supositorios, ya que mediante el termosellado de las láminas se consigue un envase individual de óptimas características.

La mayor ventaja que poseen es que cada uno de los elementos individuales que compone la lámina aporta a la misma una cualidad beneficiosa que compensa las posibles deficiencias que presentan cuando se utilizan aisladamente. Así, los materiales plásticos aportan flexibilidad y la posibilidad de efectuar termosellado, mientras que el aluminio contribuye con su opacidad y buenas características mecánicas.

9.8.6. Papel y cartón

El papel y el cartón forman parte del acondicionamiento de los productos farmacéuticos; se emplean en diferentes componentes: estuches, prospectos, cajas, etc. El papel también interviene en la composición de diversos materiales complejos, como es el caso de los elementos laminados constituidos por combinaciones de papel, plástico y láminas de aluminio.

Se obtienen a partir de celulosa, papel usado o madera, y se diferencian entre sí en función de su gramaje (peso que poseen por unidad de superficie). Para el

papel oscila entre 6 y 250 g/m²; para la cartulina, entre 250 y 500 g/m², y en el cartón alcanza hasta 1.000 g/m².

Estos materiales participan en funciones tanto protectoras, proporcionando defensa al acondicionamiento primario frente a agentes mecánicos y ambientales, como de identificación e información, a través de todos los datos recogidos en el estuche y prospecto.

La cartulina es el material tradicionalmente utilizado para elaborar el estuche de la mayor parte de los productos farmacéuticos. Debido a sus características, proporciona protección física, especialmente a los recipientes de vidrio, frágiles, y a los tubos de metal utilizados para envasar formas semisólidas, fácilmente deformables. Asimismo, puede emplearse para elaborar los elementos internos de sujeción que poseen algunos estuches, aunque éstos también pueden ser de material plástico. Además, como es una sustancia opaca, protege igualmente de las radiaciones lumínicas.

El cartón ondulado, por su parte, se utiliza para elaborar las cajas grandes de embalaje, aunque éstas están siendo sustituidas por láminas plásticas que se contraen con el calor, dando lugar a lo que se conocen como "retractilados".

El principal inconveniente que presentan estos materiales es su baja resistencia a la humedad. Esta limitación puede paliarse parcialmente utilizando papel o cartulina satinados.

Finalmente, existe otro derivado de la celulosa, el celofán, que se puede usar como material de cubierta. Es un producto transparente, flexible y resistente a la rotura, ofreciendo buena protección frente al polvo y los olores. Sin embargo, también es permeable al vapor de agua, por lo que no resulta adecuado para proteger al medicamento de la humedad. En la actualidad, está siendo reemplazado por láminas de polipropileno.

9.9. Operaciones de envasado y acondicionamiento

Estos procesos incluyen las fases de envasado o llenado, cierre, etiquetado, estuchado y embalado. Para llevarlas a cabo, se partirá del producto semiterminado, que se encontrará adecuadamente identificado y etiquetado. A continuación, será necesario emitir las correspondientes órdenes de entrega de material de acondicionamiento y de acondicionado.

La *orden de entrega de material de acondicionamiento* es el documento en el que se enumeran todos los materiales de acondicionamiento que se van a utilizar. En ella figurarán, entre otros, los siguientes datos: nombre de la especialidad, relación y cantidad de materiales solicitados y entregados, precauciones, observaciones, etc.

A su vez, la *orden de acondicionado* es el documento en el que se recogen, de forma detallada, todos los procesos, métodos y controles precisos para efectuar las fases de envasado, etiquetado, estuchado y embalado del lote en cuestión. En ella

se incluyan, entre otros, los siguientes apartados: relación del equipo y utillaje que se va a emplear, modo de revisión de los locales, descripción de los procesos con las instrucciones pertinentes, identificación y etiquetado del producto terminado y estudio del rendimiento sobre producto terminado.

9.9.1. Maquinaria y locales

La maquinaria utilizada en el envasado y acondicionamiento de los medicamentos debe diseñarse, construirse, ubicarse y mantenerse de modo que facilite todas las actividades para las que ha sido concebida, con el fin de garantizar la fiabilidad de la producción.

Por otra parte, ha de poderse manejar fácilmente, satisfacer todas las normas vigentes de seguridad y cumplir todos los requisitos de las normas de correcta fabricación. Las piezas que se encuentren en movimiento deben estar protegidas adecuadamente para evitar riesgos a los operadores. Lógicamente, aquellas superficies que estén en contacto con los productos no deben reaccionar con éstos con el fin de no alterar sus cualidades.

Antes de su utilización, toda la maquinaria debe limpiarse cuidadosamente para evitar la contaminación cruzada debida a otros productos utilizados anteriormente. Todas las partes que estén en contacto con dichos productos serán lavables y/o esterilizables, además de ser fácilmente desmontables y sustituyibles, cuando sea necesario. Para conseguir todo esto, el acceso a las distintas piezas de la máquina será lo más asequible posible.

Es un hecho evidente que las máquinas pueden alterar la calidad del producto final. Por ello, antes de efectuar cualquier tipo de proceso se deben considerar factores tales como la variación o cambio de máquina, la modificación de su reglaje, el envejecimiento, la falta de mantenimiento y la fiabilidad de sus instrumentos y dispositivos de control.

Los locales dedicados al acondicionamiento deben cumplir los requisitos básicos exigidos en una industria farmacéutica en cuanto a dimensiones, luz, ubicación y calidad del aire.

Según el tipo de operación que se pretenda realizar, las características del recinto serán diferentes, ya que, como es lógico, no se necesitarán las mismas condiciones para llevar a cabo el acondicionamiento secundario de un *blistér* que para llenar unas ampollas inyectables, por citar un ejemplo.

9.9.2. Envasado y cerrado

En el ámbito industrial, todos estos procesos se efectúan secuencialmente en una o, como máximo, dos estaciones. En líneas generales, los dispositivos que se utilizan son análogos para todo tipo de productos, independientemente de su esta-

A) Acondicionamiento de productos líquidos

do físico y de su grado de elaboración: máquina llenadora-dosificadora, aplicación del sistema de cerrado, etiquetadora, si procede, y, finalmente, estuchadora, siempre que el medicamento posea acondicionamiento secundario. No obstante, existen ciertas diferencias, según el preparado de que se trate, por lo que en este apartado se considerará separadamente el acondicionamiento de productos líquidos, semisólidos, sólidos y aerosoles a presión.

Por regla general, la maquinaria utilizada a nivel industrial consta de diversas partes perfectamente diferenciadas.

En primer lugar existe un área de alimentación en la que se disponen, automática o manualmente, los envases limpios y vacíos; éstos avanzan por una cinta transportadora que los coloca debajo de unas boquillas inyectoras, donde se realiza el llenado propiamente dicho. La introducción del líquido en el recipiente se efectúa mediante inyectores de diferente diámetro, en función de la cantidad que se va a envasar, el tipo de recipiente, la velocidad del proceso y ciertas características del líquido, como por ejemplo, la densidad y la viscosidad.

Estos inyectores se deben introducir parcialmente dentro del envase, ya sea un frasco, una ampolla o un vial, con el fin de permitir la salida del aire del interior del recipiente sin que existan fugas del líquido. Además, para facilitar este proceso de descarga, deben poseer el máximo diámetro posible, siempre acorde, evidentemente, con las dimensiones de la embocadura del recipiente.

La bomba dosificadora debe estar construida con material adecuado, ha de ser fácilmente desmontable y estar colocada en lugar accesible para permitir los oportunos controles y reglajes, así como una cuidadosa limpieza. Finalmente, según el tipo de preparado de que se trate, existirán diferentes opciones para efectuar el cierre. Una de ellas consiste en un equipo de sellado mediante calor, que se utilizará para cerrar ampollas por fusión. Otra se basa en hacer pasar el envase, ya lleno, por un lugar en donde se le coloca el obturador, si lo lleva, y el tapón, elementos ambos que descienden por una rampa. En último lugar, en un dispositivo adecuado se efectuará el cerrado, mediante entroscado y/o presión.

De manera análoga se envasan los viales, aunque con diferencias en el sistema de cierre, que este caso está constituido por un tapón de caucho y una cápsula metálica que lo fija al recipiente. En cualquier caso, en función de la forma farmacéutica que se va a acondicionar, existen ciertas peculiaridades que se detallan a continuación:

1. Llenadoras de ampollas

Existen dos tipos: sin fase de apertura, que se utiliza para ampollas de punta abierta, y con fase de apertura, para ampollas de punta cerrada.

La elección de estas máquinas se debe efectuar teniendo en cuenta el tipo de producto, el tamaño de los lotes de producción y las características de los locales disponibles. Un aspecto importante es el riesgo de contaminación cruzada; por ello, todas las piezas que puedan entrar en contacto con los líquidos que se van a envasar serán fácilmente desmontables, lavables y esterilizables.

Deben poseer un sistema que detecte la falta de ampollas debajo del grupo de llenado. Si éste se efectuara con gas inerte, el sistema estará provisto de filtros esterilizantes adecuados y de un rotámetro que asegure la cantidad de gas aplicada y que posibilite, simultáneamente, la detección de una eventual falta del mismo. El cerrado se efectúa mediante fusión del vidrio por aplicación de calor.

Estas máquinas deben estar situadas en ambiente estéril o de alto grado de limpieza, incluso en el caso de que las ampollas sean esterilizadas posteriormente en autoclave.

2. Llenadoras de viales y frascos

Esta maquinaria es muy similar a la descrita en el apartado previo, aunque posee pequeñas modificaciones que se resaltan a continuación.

Se diferencian de los equipos anteriores en la estación de cerrado: por calor en aquéllos, y mediante la colocación de un obturador y tapón (en los frascos) o de un tapón y una cápsula metálica, en el caso de los viales.

Deben poseer un dispositivo que controle la presencia del envase y del elemento de cierre correspondiente, antes de proceder a su cerrado. Si faltara cualquiera de ellos se produciría la parada instantánea de la máquina. Además, si se utiliza material preetiquetado, debe haber un lector óptico para asegurar la identidad del vial.

B) Acondicionamiento de productos semisólidos

El sistema de llenado es muy similar al descrito previamente para los líquidos, efectuando, lógicamente, las modificaciones oportunas, ya que la viscosidad de los productos que se van a envasar es superior a la de las formas líquidas.

Por el contrario, aparecen diferencias en lo que se refiere al sistema de cierre. Si se trata de cremas o pomadas envasadas en tubos de plástico o laminados, se cerrarán por sellado del material mediante la aplicación de calor con dos placas calientes. En el caso de tubos metálicos, el cerrado se efectúa a través de sucesivos pliegues de la zona por donde se ha realizado el llenado, que corresponde a la opuesta a donde se sitúa el tapón.

Cuando se trata de supositorios, lo más usual es verter la masa fundida sobre pequeños alveolos, que pueden estar ya hechos o formarse *in situ*. A continuación, pasan por un sistema de refrigeración para enfriar y solidificar la masa y, finalmente,

se cierran por termosoldado. En este caso, los receptáculos actúan simultáneamente como molde y como envase primario. El material del que está elaborado puede ser papel de aluminio o sustancias plásticas (figura 9.7).

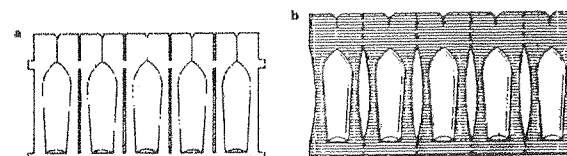


FIGURA 9.7. Acondicionamiento* de supositorios: a) en lámina de plástico; b) en lámina de aluminio y plástico.

C) Acondicionamiento de productos sólidos

A grandes rasgos, este tipo de maquinaria es análoga a las anteriores, debiendo adaptarse, lógicamente, a las nuevas características del producto a envasar.

Un problema inherente a la propia naturaleza del producto que se manipula es la producción de polvo durante el proceso de envasado. Por ello, es necesario tomar medidas complementarias específicas para evitar contaminaciones cruzadas y facilitar la limpieza de los equipos. También se adoptarán las precauciones pertinentes cuando se manipulen productos higroscópicos. Así, las máquinas deben estar colocadas en locales apropiados, con temperatura y humedad relativa controladas.

En general, se pueden distinguir diversos productos y envases: por una parte, los polvos y granulados, que se envasan habitualmente en frascos, viales, bolsas o sobres; por otra, las formas sólidas, como comprimidos, grageas o cápsulas, que pueden venir acondicionadas en *blisters*, tiras, o incluso tubos de plástico, como es el caso de algunos comprimidos efervescentes.

Por tanto, existen diferentes tipos de equipos según las características particulares de cada sistema de envasado:

1. Llenadoras de viales y frascos

Estos equipos se utilizan para envasar polvos y granulados. Existen diferentes modelos: de aspiración y expulsión, de espiral, de vacío por volumen y por peso.

La llenadora de aspiración y expulsión se aconseja particularmente cuando se utilicen dosificaciones muy bajas, se requiera una alta productividad o las características reológicas del polvo no sean demasiado buenas. La dosificadora de espiral

es mucho más sencilla que la anterior desde un punto de vista mecánico, necesita menos espacio y se puede emplear para pequeñas partidas o producciones discontinuas. Finalmente, las de vacío por volumen son aconsejables cuando se utilizan dosificaciones superiores a 10 gramos, mientras que las llenadoras por peso se suelen emplear cuando se requiere una dosificación muy precisa y son de producción baja.

Todas ellas han de contar con los dispositivos de control habituales, como los de falta del recipiente bajo el grupo dosificador, presencia de polvo en el frasco (llenado efectuado), nivel de la tolva de alimentación y presencia de frascos y tapones antes de la colocación de la capsula, si se tratara de viales.

Del mismo modo, deben poseer un indicador de dosificación, así como un sistema de codificación si el envase no está etiquetado, o un lector óptico, si estuviera previamente etiquetado.

2. Llenadoras de sobres y bolsas

Estas máquinas realizan simultáneamente dos procesos: la fabricación del envase, que se efectúa mediante el sellado de dos láminas, y el llenado del recipiente formado, que sigue las pautas generales de cualquier equipo de envasado (figura 9.8).

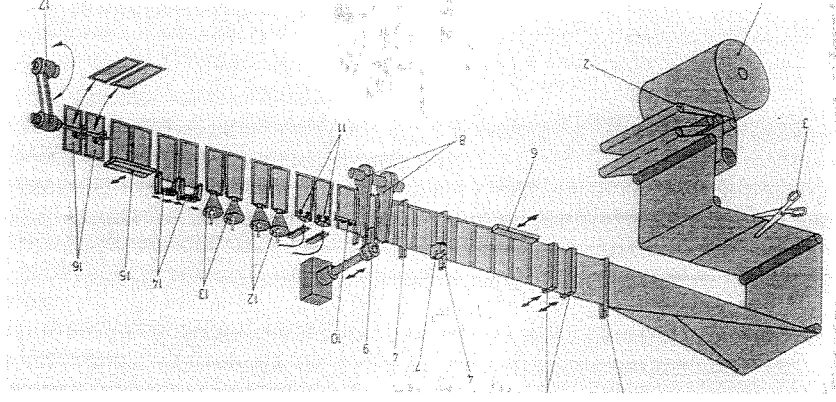


FIGURA 9.8. Representación esquemática del envasado en sobres.

Existen diferentes modelos en función de los dos procesos considerados anteriormente. Según el modo de formación del sobre o bolsa, sistemas considerados ante-

verticales, y de acuerdo con el procedimiento de llenado: de plato con caída libre, aconsejables para productos poco fluidos y baja velocidad de producción, de plato con caída forzada, y de eje hueco, de alta velocidad de producción, recomendables para productos con buenas características reológicas.

Entre los dispositivos de control necesarios, deben incluir sistemas de seguridad que impidan la puesta en marcha de la máquina, o bien provoquen su parada, si la temperatura de las partes calientes, donde se efectúa el termosellado, no es la prefijada o si faltara material de acondicionamiento.

3. Envasadoras en blisters

Este tipo de acondicionamiento es el más utilizado para envasar comprimidos, grageas y cápsulas.

El *blisters* se forma por la combinación de dos elementos: el superior, que es el alveolo donde va alojada la forma farmacéutica, y el inferior, que actúa como agente de sellado. El primero de ellos se forma mediante el paso de una lámina de PVC, solo o en combinación con otros compuestos, o de aluminio, a través de un rodillo con cavidades, en presencia de calor y aire comprimido. A continuación se entra la tira ya moldeada y se procede al llenado individual de los alveolos formados.

Finalmente, se sella con una lámina de aluminio (figura 9.9).

Para que se formen adecuadamente los alveolos es necesario controlar perfectamente la temperatura de las placas calefactoras, la presión de trabajo del aire comprimido y la temperatura del agua de enfriamiento de la estación de moldeado.

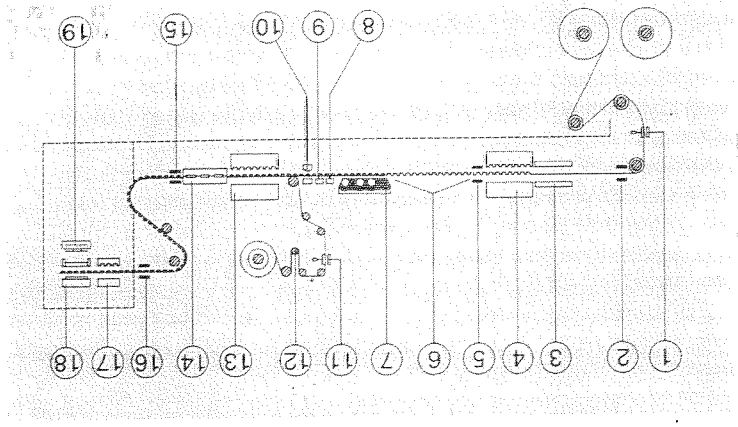


FIGURA 9.9. Representación esquemática del envasado en blisters.

Deben tener un control de seguridad que impida la puesta en marcha o detenga la máquina, en el caso de que la temperatura de las zonas calientes no fuera la adecuada o si faltara material de acondicionamiento. Además, deben poseer detectores de alveolos vacíos que expulsen al final de la línea aquellas plaquetas que no se encuentren ocupadas plenamente.

4. Envasadoras de tiras

En cierto modo, son máquinas análogas a las utilizadas para fabricar sobres o bolsas, ya que, al igual que las anteriores, efectúan simultáneamente la formación del envase y la introducción de la forma que se va a acondicionar. A diferencia del *blister*, el envase de tiras está formado habitualmente por dos láminas de igual composición. Pueden ser de un solo componente, como el aluminio, o estar constituidas por un material laminado a base de papel, aluminio y polietileno.

Existen dos tipos de máquinas: de movimiento rotatorio y de movimiento alternativo.

Las primeras de ellas trabajan por lo general en dos o más hileras. Son máquinas de alta velocidad. En ellas, se debe prestar especial atención al grupo de corte, que es la única parte de la máquina de funcionamiento discontinuo. Cuando se vayan a envasar productos especialmente sensibles a los agentes atmosféricos, es conveniente utilizar máquinas con dispositivo de conformado previo de alvéolos, con el fin evitar la formación de microporos durante el sellado de las láminas.

Las de movimiento alternativo son máquinas más lentas que las rotatorias, pero permiten una mejor soldadura del material. Se emplean cuando se deben envasar productos higroscópicos, ya que pueden usarse con láminas de espesor superior al utilizado normalmente. Evidentemente, en estos casos, se debe instalar la máquina en un lugar con temperatura y humedad relativa controladas.

Ambos tipos de máquinas deben equiparse con los dispositivos adecuados que posibiliten su detención o que impidan su puesta en marcha cuando falte material de acondicionamiento o la temperatura de las zonas calientes no sea la adecuada.

D) Acondicionamiento de aerosoles a presión

Básicamente, las instalaciones necesarias para efectuar el acondicionamiento de los aerosoles a presión están compuestas por tres unidades conectadas entre sí: un alimentador rotativo de recipientes, un grupo de llenado de producto y, finalmente, un sistema combinado para colocar las válvulas y dosificar el gas propelente. También es conveniente contar con un depósito de acero inoxidable con recirculación de agua a temperatura regulada a fin de efectuar el ensayo de control de pérdidas en los recipientes presurizados.

La instalación ha de ser de fácil mantenimiento y debe tener reglajes sencillos que permitan un cambio rápido de tipo de producto. Asimismo, es aconsejable que esté dotada de un sistema de aspiración de polvos y gases.

Las partes del equipo que entran en contacto con el gas propulsor deben ser de un material resistente a la corrosión y a la presión; es aconsejable hacer pasar el propelente a través de un cartucho filtrante y esterilizante.

Por lo general, se emplean máquinas automáticas de funcionamiento neumático. El sistema de avance debe ser de tipo universal para poder adaptar recipientes de características parecidas.

9.9.3. Etiquetado y estuchado

A) Etiquetado

En muchas ocasiones, en el envase primario ya figura impresa toda la información que debe recogerse en el etiquetado. Tal es el caso de los *blisters*, los tubos de plástico para comprimidos efervescentes, las tiras, los tubos para formas semisólidas, algunos frascos de plástico para líquidos, etc. Sin embargo, ciertos tipos de envases necesitan ser etiquetados antes de efectuar el acondicionamiento secundario.

Para ello se utilizan máquinas etiquetadoras que colocan la correspondiente etiqueta sobre el envase primario. Existen diversos tipos: equipos para etiquetas autoadhesivas, termoadhesivas y etiquetas que necesitan cola.

Las máquinas para etiquetas adhesivas requieren menor mantenimiento que las de cola, pero el costo de la etiqueta es más elevado. Por otra parte, en estas últimas se debe prestar una especial atención al adhesivo, que deberá conservarse siempre en condiciones óptimas de viscosidad. Estas máquinas pueden venir dotadas de un dispositivo de identificación y de un grupo impresor. Además, se hace aconsejable la presencia de un tercer lector óptico para la identificación de la etiqueta.

B) Estuchado

Una vez finalizados todos los procesos relativos al acondicionamiento primario, se procederá a efectuar el secundario. Para ello, se utilizan máquinas estuchadoras de tipo universal que pueden estar acopladas en la misma línea del envasado primario y cuya función consiste en introducir dicho envase en un estuche o caja, adicionando, simultáneamente, el prospecto. Según su grado de automatización, se clasifican en dos tipos: semiautomáticas y automáticas.

En el proceso de estuchado se pueden diferenciar los siguientes elementos: un sistema de alimentación, que es por donde accede la forma de dosificación, acondicionada en su envase primario; dos rampas de alimentación, que aportan a la cadena, respectivamente, los estuches y prospectos plegados; y una tercera parte,

destinados a una producción estéril: agua desionizada, vapor limpio, y agua estéril y apirógena para el aclarado final. Evidentemente, todos los fluidos citados deben someterse, antes de su utilización, a filtración mediante procedimientos idóneos.

Otro tipo de equipo, bien diferente al anterior, pero también imprescindible en la industria farmacéutica, son las cabinas de flujo laminar, que se utilizan cuando se desean envasar productos en ambiente estéril.

En otros apartados se precisan sus tipos, funciones y características con mayor detalle, por lo que en éste sólo se recogerán algunos aspectos particulares, de interés para el proceso de acondicionamiento.

Estas cabinas deben garantizar la ausencia de partículas, así como la esterilización total del aire por filtración a través de filtros HEPA, clase 100. El desplazamiento del aire filtrado tratado se efectuará de modo constante a lo largo de líneas paralelas, flujo laminar, y su velocidad óptima es de $0,5 \pm 0,1$ m/s a 50 cm de distancia de la salida del flujo. Se encontrarán ubicadas en locales adecuados y se aconseja la colocación a lo largo de todo su perímetro de láminas de material transparente, flexible y lavable. Con el fin de asegurar su correcto funcionamiento, será necesario efectuar un control periódico de la eficacia de sus filtros mediante la utilización de un anemómetro y manómetro diferencial sean anormales.

9.10. Gestión de la calidad del material de acondicionamiento

El principal objetivo de un programa de *gestión de la calidad* en una industria farmacéutica se centra en fabricar medicamentos que cumplan determinados requisitos, previamente establecidos, exigibles a un producto de elevada calificación. La gestión de la calidad incluye los conceptos de *control de calidad* y *aseguramiento de la calidad*.

El primero de ellos hace referencia a la inspección diaria que se efectúa en una industria farmacéutica con el propósito fundamental de que el producto final resultante cumpla un conjunto determinado de especificaciones y, por tanto, pueda ser aceptado. Esto implica el control exhaustivo de las materias recibidas, procesos, productos semiterminados, envases, maquinaria, documentación, etc., a lo largo de todas las fases de producción.

Por el contrario, el aseguramiento de la calidad puede ser definido como el compromiso o responsabilidad de esa industria para establecer, documentalmente, los sistemas de control adecuados, ponerlos a disposición del personal que los debe aplicar y exigir su obligado cumplimiento con fidelidad. Si se encuentra implantado un programa de control de calidad, la función primordial del aseguramiento será la supervisión, recomendando las modificaciones que se consideren oportunas sobre procedimientos o sistemas.

Para poder lograr estos objetivos es necesario que todos los procedimientos y se encuentren descritos con el máximo detalle, sean totalmente reproducibles y se apliquen eficazmente.

Además, existen dispositivos que controlan, a través de procedimientos electrónicos, el peso final del medicamento, con inclusión, claro está, de su acondicionamiento tanto primario como secundario. Estas máquinas deben ser ubicadas en línea, al final del acondicionamiento secundario, y convenientemente protegidas de corrientes de aire o vibraciones que puedan dar lugar a determinaciones erróneas.

Entre los dispositivos de control que deben incorporar cabe citar el de falta de envases o material de acondicionamiento y el de presencia de producto en el estuche. También es interesante disponer de un lector óptico para comprobar la identidad de estuches y prospectos.

que es donde tiene lugar la formación del estuche, la introducción en el del prospecto y el envase primario, y el posterior cierre de la caja. También suelen incluir un sistema de impresión o de troquelado con el fin de señalar sobre la caja el número de lote, la fecha de caducidad y, en ciertos casos, el precio.

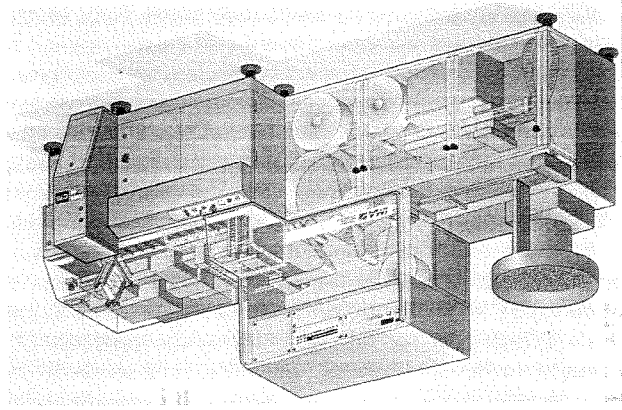


FIGURA 9.10. Máquina embalsadora y estuchadora.

9.9.4. Maquinaria auxiliar

Entre el equipamiento auxiliar más utilizado en el proceso de acondicionamiento se encuentran las lavadoras de envases. Se trata de máquinas destinadas a efectuar la limpieza de los recipientes, antes de proceder a su llenado. Irán ubicadas en un recinto aislado, con el fin de obviar la eventual emisión de vapores. Deben contar con dispositivos de control y seguridad que detengan la máquina cuando falte alguno de los fluidos utilizados para la limpieza de los envases.

En función del tipo de recipiente que se vaya a lavar, se pueden practicar diferentes tratamientos. Para un envase normal, sería válido el siguiente ciclo: agua corriente, agua desionizada, vapor limpio y aire comprimido filtrado. Para envases

A continuación se describe, de un modo muy general, los métodos de control que se deben efectuar sobre el material de acondicionamiento:

- Recepción del material cuando llega a la industria. Se emite un albarán de entrada en el que figurarán, entre otros datos, la fecha de recepción, el nombre del producto, el número de lote, los nombre del proveedor y la cantidad total y número de envases recibidos. Asimismo, se debe comprobar el estado de los productos adquiridos. Si existen anomalías, se emitirá una nota de reserva o no se aceptará la mercancía. Seguidamente, se almacenará en un lugar destinado a productos en cuarentena.
- Una vez recibido el albarán de entrada en el Departamento de Control de Calidad, se procederá al muestreo del material recibido, el cual se realiza siguiendo procedimientos previamente establecidos.
- A continuación, las muestras seleccionadas son sometidas a las pruebas correspondientes. Mientras tanto, el material quedará en cuarentena hasta la emisión del dictamen, que decidirá si es aceptado o no. Durante este período de tiempo, el producto debe permanecer en su embalaje de origen, quedando identificado con una etiqueta de color amarillo, fechada con el día de la toma de muestra. Además, será colocado en el almacén en un lugar destinado a los productos en cuarentena, separados del resto de las mercancías hasta el momento de su aprobación o rechazo.
- El Departamento de Control de Calidad emite el dictamen, que es el juicio razonado en el que se decide la aptitud de un determinado material para poder ser utilizado. Esta consideración pone fin al período de cuarentena, y se identifican los productos autorizados con una etiqueta de color verde con la palabra “aprobado” y los denegados con otra de color rojo con la leyenda “rechazado”.
- Finalmente, los embalajes aceptados se almacenan en un lugar apropiado, durante el tiempo que sea necesario, hasta que sean solicitados para su utilización a través de la correspondiente orden de entrega de material de acondicionamiento, ya mencionada en el apartado anterior. Evidentemente, todo el flujo de entradas y salidas del almacén debe quedar perfectamente recogido en un libro de control. Siempre que se pueda, debe aplicarse el sistema FIFO (*first input, first output*).

Con el fin de asegurar unas condiciones adecuadas de conservación, los locales de almacenamiento deben reunir ciertas cualidades, como amplitud, buena iluminación, protección adecuada frente a la entrada de polvo, insectos o animales y control de humedad y temperatura, por citar algunas de las más importantes.

9.10.1. Control de componentes, envases y cierres

Con el fin de especificar y agrupar las pruebas de control a las que se ven sometidos los materiales de acondicionamiento, en el cuadro 9.13 se recogen algunos de

los productos más utilizados por la industria farmacéutica (tubos y cápsulas de aluminio, vidrio, frascos y tubos de plástico, láminas de PVC o PVDC, etiquetas, prospectos, estuches y cajas) y se clasifican las deficiencias que puedan presentar en función de su importancia: defectos críticos, mayores y menores.

CUADRO 9.13
Diferentes defectos que puede presentar el material de acondicionamiento

	DEFECTOS CRÍTICOS	DEFECTOS MAYORES	DEFECTOS MENORES
Cápsulas de aluminio	Contaminación intensa	Brillo excesivo Marcas ilegibles Partículas extrañas	Contaminación leve no adherente Variaciones del color
Tubos de aluminio	Capacidad inferior a lo especificado Material incorrecto Modelo incorrecto Poros Tapones rotos Texto incorrecto o ilegible	Capacidad incorrecta Color erróneo Doble impresión Suciedad interior	Manchas pequeñas Tapones sucios Texto borroso
Vidrio	Fisuras Roturas	Dimensiones o capacidad fuera del límite de las especificaciones Falta de espesor	Paredes ligeramente inclinadas
Frascos y tubos de plástico	Agujeros o poros grandes Capacidad inferior a lo especificado Material incorrecto Modelo incorrecto Tapones rotos Texto incorrecto o ilegible	Acabado irregular Capacidad incorrecta Color erróneo Doble texto Impresión defectuosa Paredes hundidas o abolladas Suciedad o grasa	Manchas pequeñas Suciedad leve Tapones sucios
Láminas de PVC o PVDC	Dimensiones incorrectas de la bobina Poros o grietas Producto equivocado Rugosidades Suciedad o manchas	Impresión defectuosa Núcleo suelto o flojo Texto incorrecto Tonalidad	Rebabas de los bordes de las láminas
Etiquetas	Falta de símbolos obligatorios Impresión borrosa o ilegible Impresión desplazada de los colores o del texto Texto con errores	Colores diferentes a los del modelo Corrimientos en las tintas Manchas	Letras defectuosas por suciedad o deterioro de los clichés Tonalidades de color diferentes

(.../...)

CUADRO 9.14
(Continuación)

MATERIAL	PRODUCTO DE ACONDICIONAMIENTO	PRUEBAS
Goma caucho	Tapones	Acidez Alcalinidad Aspecto Cloruros Densidad Dimensiones Espectro IR y UV Fusión Idoneidad con viales y cápsulas Ignición Iones amonio Metales pesados Residuo por incineración Residuo seco Sulfuros volátiles Sustancias reductoras Turbidez
Aluminio	Tubos	Apertura del tapón Aspecto Banda de goma Capacidad Dimensiones Esmalte interior Estanqueidad Identificación Locas de protección interior (espectro IR, ataque químico) Peso Prueba en máquina Texto
	Cápsulas	Aspecto Dimensiones Identidad Idoneidad con viales y tapones
Plástico	Frascos, tubos	Aspecto de la solución Capacidad Cenizas Cloruros Dimensiones Espectro UV

(.../...)

CUADRO 9.13
(Continuación)

DEFECTOS CRÍTICOS	DEFECTOS MAYORES	DEFECTOS MENORES
Dimensiones fuera de los límites tolerados Plegado incorrecto Texto incorrecto o difícilmente legible	Imagen general sucia Prospectos arqueados Texto mal impreso pero legible, sin información errónea	Dimensiones incorrectas Materiales distintos a los especificados Texto incorrecto o ilegible
Código erróneo o ilegible Aspecto sucio o borroso Impresión ligeramente defectuosa Colores desplazados Texto mal impreso pero legible, sin información errónea Plegado incorrecto o solapas Texto incorrecto o difícilmente legible	Superficie sucia, con rozaduras o pequeñas manchas	Cajas descuadradas Superficie impresa sucia Pegado interior o exterior Textos o colores desplazados
		Superficie impresa sucia legible, sin información errónea

(.../...)

Por otra parte, en el cuadro 9.14 se recogen las pruebas de control a las que se ven sometidos los materiales de acondicionamiento de mayor utilización. No se describen detalladamente los protocolos de inspección, ya que pueden encontrar-se en cualquier normativa al respecto.

CUADRO 9.14
Pruebas a las que son sometidos los materiales de acondicionamiento

MATERIAL	PRODUCTO DE ACONDICIONAMIENTO	PRUEBAS
Vidrio	Frascos y viales	Aspecto Capacidad Clasificación del vidrio (resistencia hidrolítica, prueba del polvo de vidrio, prueba de ataque en superficie) Dimensiones Idoneidad con tapones y cápsulas Transmisión de luz
Ampollas		Aspecto Capacidad hasta el cuello Clasificación del vidrio (resistencia hidrolítica, prueba del polvo de vidrio, prueba de ataque en superficie) Dimensiones

CUADRO 9.14
(Continuación)

MATERIAL	PRODUCTO DE ACONDICIONAMIENTO	PRUEBAS
Plástico	Frascos, tubos	Extracto etéreo seco Iones amonio Metales pesados Peso Residuo de evaporación Sensibilidad Sulfatos Sustancias reductoras Texto Variación de pH
	Etiqueta	Aspecto Color Dimensiones Espesor Gramaje Material: tipo y clase Número de pantone Texto y distribución Troquelado
Láminas termosoldables	PVC, PVDC	Calidad (identificación, atoxicidad, aditivos, etc) Dimensiones Dureza SHORE Estabilidad dimensional en caliente Gramaje Humedad Olor Tonalidad
	Complejos como el aluminio-polietileno, el poliéster-aluminio-polietileno, el PVC-aluminio-PVDC, el aluminio-laca	Adhesión de la laca Anclaje de la impresión Aspecto Atoxicidad Color o tonalidad Dimensiones Estabilidad dimensional en caliente Humedad Impresión Olor Resistencia de la impresión al calor y la presión Separación, identificación y semicuantificación de los componentes del complejo

(...)

CUADRO 9.14
(Continuación)

MATERIAL	PRODUCTO DE ACONDICIONAMIENTO	PRUEBAS
Papel y cartones	Etiquetas adhesivas	Acabado de la superficie Aspecto Capacidad de despegado del soporte siliconado Color Dimensiones Dirección del bobinado Espesor Gramaje Material: tipo y clase Número de pantone Orientación Sentido de la fibra Separación entre etiquetas Texto y distribución Troquelado
	Etiquetas no adhesivas	Acabado de la superficie Aspecto Color Dimensiones Espesor Gramaje Material: tipo y clase Número de pantone Sentido de la fibra Texto y distribución Troquelado
	Prospectos	Color Dimensiones y troquelado Espesor Gramaje Material: clase y tipo Número de pantone Texto y distribución
	Estuches	Acabado de la superficie Color Cordón de pegado Espesor Formato y dimensiones Gramaje Hendido Material: clase y tipo

(...)

CUADRO 9.14
(Continuación)

MATERIAL	PRODUCTO DE ACONDICIONAMIENTO	PRUEBAS
Papel y cartones	Estuches	Número de pantone Sanido de la fibra Texto y distribución Troquelado
Cajas de embalaje	Color Cordon de pegado Espesor Formato y dimensiones Gramaje Grapado Hendido Material: clase y tipo Número de pantone Texto y distribución Troquelado	

9.11. Validación de maquinaria y equipos de acondicionamiento

La validación se puede definir como el programa documentado que asegura que un determinado proceso proporcione, de forma homogénea y reproducible, un producto que cumple con las especificaciones previamente establecidas.

La validación de la maquinaria y equipo de acondicionamiento es un paso imprescindible para conseguir la máxima calidad en el acondicionamiento de los medicamentos.

Para efectuar la validación de un proceso se deben considerar todos aquellos factores que intervienen. En el caso concreto de la fabricación de un medicamento, se podrían evaluar la materia prima, la maquinaria, la fase operativa y la variabilidad propiamente dicha, que estará influenciada por los tres factores anteriores. Dado el contenido del presente capítulo, en este apartado se describirá tan sólo el procedimiento de validación de la maquinaria utilizada en el acondicionamiento.

El objetivo básico de esta validación consiste en comprobar que la máquina en cuestión esté correctamente ubicada e instalada, que cumpla las especificaciones dadas por el fabricante y satisfaga adecuadamente la función concreta para la que ha sido diseñada.

Por ejemplo, si se tratara de una máquina envasadora de supositorios, deberá repartir la masa fundida formada por excipientes y principios activos en todos los alveolos, cerrarlos herméticamente y promover su solidificación; si fuera una lle-

9.11.1. Validación de la maquinaria utilizada en el acondicionamiento primario

Aunque en una máquina emblistadora se pueden identificar diversas fases operativas (formación de los alveolos, llenado del *blister*, termosoldadura, corteado, etc.), en su conjunto se trata de un proceso que viene realizado en una sola línea de acondicionamiento, y como tal, puede considerarse como un solo equipo, que debe ser examinado en su totalidad. El protocolo de validación comprende los siguientes apartados:

- **Objetivo.** Consiste en comprobar que la máquina es capaz de obtener un *blister* de características estéticas y físicas conformes a la especificación pre-determinada.
- **Descripción del equipo.** Línea de *blister* completa con estación de formación de alveolos, alimentación de producto, soldadura, troquelado y marcado.
- **Cualificación del equipo.** En esta fase se comprueban las características de funcionamiento del equipo relativas a sus partes mecánicas y eléctricas, para confirmar la eficacia del proceso que desarrollan. Se verifica el correcto funcionamiento de la prensa y los elementos de calentamiento.
- En esta etapa se realiza también la calibración del instrumental que posea la máquina. De este modo se determina, por una parte, su exactitud frente a elementos estandarizados y, por otra, su eficacia en la cuantificación de los parámetros del proceso que interese controlar.
- **Cualificación de las operaciones.** Se basa en el seguimiento detallado de las variables a considerar. En este caso concreto son:

- Temperatura de la estación de termoforado. Consiste en comprobar que la temperatura en la estación corresponde a la especificada. Puede efectuarse colocando sondas de temperatura en diversos puntos
- Presión de la estación de termoforado. Se fundamente en la compra-bación de la presión en los diversos puntos, a través del seguimiento de ciertas características del producto elaborado. En este caso, por ejem-

plo, se puede evaluar la homogeneidad de espesor del *blister*.

- Temperatura en la superficie de placa o rodillo soldante. En este caso interesa comprobar la homogeneidad de la temperatura. Se procede de modo similar a apartados anteriores, donde se comprobó la estación de termoformado.
- Presión constante de la estación de soldadura. Se trata de acreditar la homogeneidad de la presión aplicada y el correcto sellado entre las láminas.
- Sistema de alimentación. Consiste en confirmar el correcto funcionamiento del sistema de alimentación y verificar si existe abrasión, se produce polvo en exceso, etc.
- Sistema de control de *blister* vacío. Se evaluará el comportamiento del dispositivo de control constatando que los *blisters* vacíos quedan desechados.
- Impresión del *blister*. Comprobación de que los caracteres impresos en el *blister* son correctos en cuanto a lote y caducidad.
- Sistema de troquelado. Se basa en asegurar que el cortado de la tira de *blisters* es acorde a lo esperado.
- Eliminación de *blister* incorrecto. Se fundamenta en la verificación del funcionamiento correcto del sistema que elimina los *blisters* en mal estado.
- Velocidad de la máquina. Se trata de establecer la velocidad a la que funciona correctamente el equipo y el margen de operación que se tiene en condiciones usuales de trabajo.
- Mantenimiento de información en paradas. Consiste en comprobar que la información acumulada se mantiene al hacer paradas momentáneas.

— Los *parámetros de control* de las pruebas de validación son:

- Correcta formación de los alveolos, mediante comprobación visual del envase.
- Llenado correcto de los *blisters*, determinando la proporción de *blisters* que tienen algún alveolo vacío y la posición de éstos.
- Datos de información, observando si la fecha de caducidad y número de lote vienen recogidos correctamente, según las especificaciones prefijadas, y son legibles.
- Cerrado del *blister*, sometiéndolo a una prueba de cierre bajo vacío.
- Troquelado, mediante inspección visual del *blister*, comprobando también si el etiquetado que figura sobre la lámina de aluminio está correctamente ubicado, dentro de los límites de tolerancia establecidos.
- Temperatura del producto en las diversas estaciones, midiendo su temperatura en las diversas estaciones y paradas, sobre todo en aquellos casos en los que se pueda degradar debido a este factor.

9.11.2. Validación de maquinaria utilizada en acondicionamiento secundario

El protocolo de validación de una estuchadora abarca los siguientes aspectos:

- *Objetivo*. Se trata de comprobar que el equipo es capaz de producir un empaquetado, consistente en estuche enfajado y embalado, que sea física y estéticamente aceptable de acuerdo a las especificaciones de calidad establecidas.
- *Descripción del equipo*. La línea estará formada por una estuchadora-encartonadora y puede llevar incorporado un dispositivo de control de peso.
- *Cualificación de la instalación*. En este apartado se recogerán documentalmente las características de funcionamiento de la máquina, una vez verificadas.
- *Cualificación de las operaciones*. Las variables que hay que considerar son:

- Sistema de alimentación de estuches y prospectos. Comprobación de su adecuado funcionamiento.
- Sistema de impresión o troquelado de los datos en el estuche. Se realiza mediante inspección visual de los datos que deben figurar: lote de producción, fecha de caducidad, etc.
- Formación del estuche y de la caja. Se verifica el correcto ensamblado del estuche y la caja.
- Velocidad de la máquina. Se efectúa determinando la velocidad de operación más idónea para la maquinaria y el margen de operación.
- Mantenimiento de la información en las paradas. Se asegura que la información acumulada se mantiene, al menos, en las detenciones cortas.
- Sistema de control del estuche vacío o semivacío. Se efectúa mediante la detección de estuches vacíos, bien en la estuchadora, bien en la balanza en línea de control de peso.
- Sistema de control del llenado de cajas. Se verifica que el sistema comprueba el correcto llenado de las cajas, por ejemplo, por pesada.

— Los *parámetros utilizados* para controlar las pruebas de validación son:

- Presencia del producto en el estuche. Se determina, por pesada, su presencia y se establece el porcentaje de fallos.
- Presencia del folleto en el estuche. Se determina, por pesada o revisión, su presencia y se establece el porcentaje de fallos.
- Impresión de los datos. Se examina, mediante inspección visual, el porcentaje de datos impresos incorrectamente.
- Llenado de cajas completo. Se comprueba, por pesada, el porcentaje de cajas que no se encuentran correctamente llenadas.

Una vez finalizadas todas estas pruebas, se elabora el Informe Técnico de Validación, que consta de los siguientes apartados: objetivo, resultados, dictamen y cer-

tificado de validación. Para ello, el responsable de la validación debe recoger toda la documentación que se haya generado, en la cual se habrán incluido todos los resultados de las diferentes fases del protocolo. Seguidamente, se analizan todos ellos y se valora su conformidad con los criterios de aceptación previamente establecidos.

Mediante este informe, que debe ser aprobado y certificado por el Comité de Validación, se garantizará el correcto funcionamiento del equipo correspondiente.

Aseguramiento de la calidad

10

10.1. La calidad en la industria farmacéutica

La industria farmacéutica, al igual que otras industrias, está sometida a las reglas del mercado, que imponen unas exigencias de calidad sin las cuales un determinado producto no sería utilizado por los consumidores.

El consumidor es especialmente sensible a los productos farmacéuticos, y los laboratorios fabricantes cuidan mucho la calidad de éstos, ya que cualquier deficiencia puede originar problemas sanitarios, en ocasiones graves para la salud de los pacientes y provocar la inmediata retirada del producto e incluso el cierre del laboratorio fabricante por parte de las autoridades sanitarias.

En este capítulo se abordará la descripción de los ensayos y pruebas que hay que realizar en las distintas etapas de la producción industrial y en el producto terminado, al considerar que estos aspectos, aunque están íntimamente ligados a la calidad, se estudian en los capítulos correspondientes a las distintas formas farmacéuticas. Si se abordaran, sin embargo, aspectos generales e importantes para garantizar la calidad de las especialidades farmacéuticas y que son independientes de los ensayos o análisis que finalmente se realizan sobre los materiales recibidos o los productos fabricados en los laboratorios farmacéuticos.

10.1.1. Concepto de calidad

De acuerdo con el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española, la calidad se puede definir como "el conjunto de atributos o cualidades que constituyen la manera de ser de una cosa", lo cual quiere decir que la calidad está determinada por las características de un producto con el objetivo de satisfacer una necesidad o un deseo del consumidor.

En la práctica, la calidad es un concepto relativo, ligado al binomio producto-consumidor, y en este sentido se puede aceptar como definición la que identifica calidad con “el grado de satisfacción que ofrecen las características del producto en relación con las exigencias del consumidor al que éste se destina”.

Con frecuencia, la gente relaciona la calidad con un producto caro y piensa que el producto barato carece de calidad. Esto difiere del concepto técnico, ya que en la industria tanto el producto caro como el barato tienen una calidad intrínseca definida por sus propias características, independientemente de su precio. En el caso de la industria farmacéutica, debido al riguroso control de las administraciones sanitarias y a los sistemas de reembolso de la seguridad social, los precios están controlados, al menos en lo que se refiere a los medicamentos de prescripción, y se puede considerar, en líneas generales, que los medicamentos más antiguos, aun siendo terapéuticamente tan útiles como los productos nuevos, puedan tener precios más bajos que los medicamentos modernos y, sin embargo, su nivel de calidad sea el mismo.

En consecuencia, se puede afirmar que la calidad no es una opinión subjetiva, sino una propiedad que posee todo producto, y si se quiere opinar sobre su calidad, han de definirse sus características con parámetros cuantitativos y cualitativos.

10.1.2. Calidad y coste

En igualdad de condiciones, el coste de producción aumenta a medida que aumenta la calidad. Este sería el caso de comprimidos de ácido acetilsalicílico (AAS), en los que la mejora de la calidad vendría dada por un contenido cada vez menor de ácido salicílico (AS) como subproducto de degradación. Las exigencias ambientales (riguroso control de la humedad relativa), la utilización de excipientes no higroscópicos, procedimientos de compresión directa, por vía seca o granulación con solventes orgánicos, con una materia prima obtenida tras múltiples cristalizaciones y recristalizaciones en solventes orgánicos anhidros, un material de acondicionamiento impermeable al vapor de agua, etc., incidirían en que el coste fuera aumentando, y al representar los valores de calidad/coste, se obtendría la curva del tipo exponencial representada en la figura 10.1.

El aumento de coste repercutirá en el precio final del producto hasta un cierto límite por encima del cual el productor no conseguirá dar salida a su producto. En el ejemplo que hemos mencionado, si se supone que un contenido de AS del 0,01% repercute en un precio de 10 ptas. por comprimido, y que un incremento en la calidad hasta alcanzar un contenido de AS del 0,001% sube el precio por comprimido hasta 100 ptas., entonces este último producto no tendría salida en la Oficina de Farmacia, al tener un precio 10 veces superior al precio medio del mercado y no representar un beneficio terapéutico relevante la reducción efectuada en el contenido de AS.

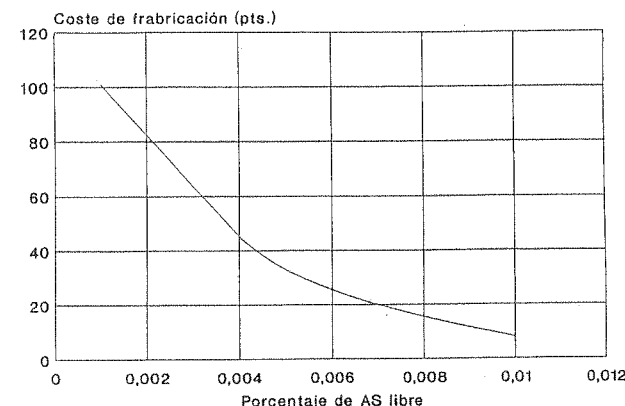


FIGURA 10.1. Relación calidad/coste de fabricación.

10.1.3. Calidad óptima

Se ha visto que si se aumenta el nivel de calidad del producto, se puede registrar un incremento tanto en los costes de producción como en los precios de venta. Los ingresos máximos obtenidos por la producción de un producto tienden a aumentar más rápidamente que los costes industriales del mismo. Teniendo en cuenta las curvas mencionadas, es posible conocer el beneficio máximo obtenido por la producción de un determinado producto, y esto proporciona la calidad óptima (figura 10.2).

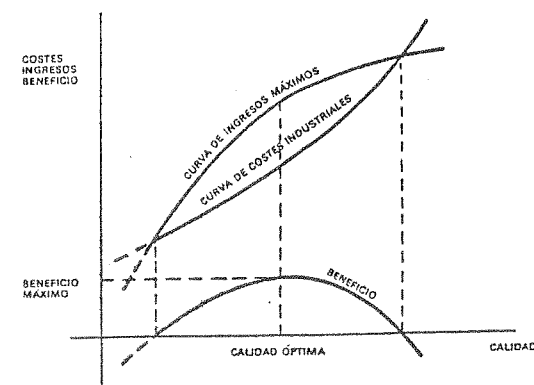


FIGURA 10.2. Evolución de los costes industriales, los ingresos máximos y los beneficios, en función de la calidad del producto.

10.1.4. Atributos básicos para definir la calidad

Los atributos o características fundamentales de un producto farmacéutico, especialmente en el caso de una forma farmacéutica útil para su consumo por el individuo enfermo, son fundamentalmente las siguientes:

— **Identidad.** La forma farmacéutica contiene exactamente el principio activo que se desea utilizar. Se suelen emplear métodos analíticos de índole cualitativa, como por ejemplo la espectrofotometría de infrarrojos (IR), la espectrofotometría UV y visible, la resonancia magnética nuclear (RMN) y reacciones de identificación.

— **Pureza.** Lo ideal es que el principio activo no contenga contaminantes (impurezas). En la práctica, esto es muy raro y lo normal es que se señalen límites en las monografías de las farmacopeas, o bien, para productos nuevos, en las especificaciones de los laboratorios que han descubierto el nuevo medicamento.

Las impurezas más frecuentes son las siguientes:

- Materiales de partida.
- Intermedios o subproductos de síntesis.
- Productos de degradación durante la síntesis y durante el almacenamiento.
- Metales pesados.
- Arsénico.
- Cloruros.
- Sulfatos.
- Agua.
- Solventes residuales.

Las impurezas constituidas por sustancias orgánicas se detectan normalmente mediante técnicas cromatográficas de capa fina, de gases o líquida de alta presión (HPLC).

— **Potencia o riqueza.** El contenido en principio activo de la forma farmacéutica se determina por un método analítico cuantitativo, como por ejemplo:

- Potenciometría.
- Espectrofotometría UV-Vis con patrón de referencia.
- HPLC con patrón de referencia.

Es normal encontrar valores de entre el 95-105% del contenido teórico declarado.

Si el método es biológico (por ejemplo, microbiológico) los límites se amplían (es frecuente 90-125%).

— **Eficacia.** Significa que existe un principio activo con una acción farmacológica que actúa produciendo un efecto con una intensidad dentro de límites establecidos. Su estudio se efectúa durante la investigación del medicamento. Se realiza primero en animales y después mediante estudios clínicos en seres humanos, en los que también se determina la biodisponibilidad.

— **Seguridad.** Supone una dosificación correcta y la manifestación de un mínimo de efectos secundarios. Se establece mediante estudios de toxicidad aguda y crónica en animales y mediante estudios clínicos en seres humanos, para conocer las posibles reacciones adversas.

— **Estabilidad.** Indica que el producto farmacéutico mantiene en el tiempo las cualidades iniciales, es decir, los que tenía cuando estaba recién elaborado.

10.1.5. Garantía de calidad

La garantía de calidad se puede definir como "la suma total de actividades organizadas con el objeto de garantizar que los medicamentos posean la calidad requerida para su uso previsto". Este sistema sustituye al concepto antiguo que suponía que la calidad era competencia únicamente del servicio de control de calidad del laboratorio farmacéutico. El objetivo del sistema de garantía de calidad es conseguir que todo salga bien desde el principio, con la ayuda de todo el personal del laboratorio que participa en las distintas fases de consecución de un producto farmacéutico.

10.2. Control de calidad

El control de calidad es una función de la empresa que tiene por objeto mantener la calidad prevista para la producción y la reducción de los costes de calidad. Es también una actividad directiva que no debe confundirse con un departamento especializado en ciertos métodos de trabajo que han sido aplicados con éxito a las más diversas actividades industriales.

Actualmente, el control de calidad se considera como una rama tecnológica especializada en ciertos métodos de trabajo que han sido aplicados con éxito a las La calidad de los medicamentos se basa fundamentalmente en dos factores:

- Fabricación de acuerdo a las normas recomendadas.
- Controles realizados inicialmente sobre los materiales, durante el proceso de fabricación y en el producto terminado.

10.3. Normas de correcta fabricación de medicamentos

Las Normas de Correcta Fabricación de Medicamentos, denominadas como NCF en España y GMP internacionalmente (*Good Manufacturing Practices*), son una consecuencia lógica de la industrialización en la preparación de formas farmacéuticas. Una serie de acontecimientos relacionados con fenómenos de adulteraciones en alimentos e intoxicaciones y efectos secundarios con medicamentos, han hecho reaccionar a las administraciones sanitarias de los países más avanzados, exigiendo a las industrias el cumplimiento de unas normas cada vez más rigurosas. Los antecedentes históricos que han motivado las exigencias actuales se detallan en el cuadro 10.1.

CUADRO 10.1
Antecedentes históricos de las NCF

ACONTECIMIENTO	ACTUACIÓN
Adulteraciones en alimentos	1906. Fundación de la FDA (Estados Unidos)
Intoxicaciones con preparaciones líquidas de sulfanilamida con dietilenglicol	1938. La FDA exige que se garantice la seguridad (ausencia de toxicidad) en las especialidades farmacéuticas
Efectos secundarios de la talidomida	1962. La FDA estudia la aplicación de NCF 1963. Se publican las NCF 1969. La OMS recomienda la aplicación de las NCF 1970. Creación de la PIC en Europa 1971. La OMS recomienda que las NCF sean obligatorias
Detección de formas parenterales contaminados y de falta de homogeneidad en comprimidos	1976. La FDA revisa las NCF 1978. Aparece el concepto de validación en las NCF 1983. La PIC publica unas pautas para armonizar y unificar las distintas NCF de los países asociados a dicha institución. 1983. Publicación de normativa de la OMS sobre validación 1985. Publicación en España de las NCF 1989. Última revisión de las NCF de la CEE 1989. Redacción de las NCF de la PIC 1992. Entrada en vigor de las NCF de la CE

FDA: Food and Drug Administration. OMS: Organización Mundial de la Salud. PIC: Pharmaceutical Inspection convention.

En España se siguen actualmente las normas NCF de obligado cumplimiento de la UE. Estas normas se aplican en el ámbito de los proveedores de la industria farmacéutica, de la planta de fabricación y de los almacenes de distribución o incluso de las oficinas de farmacia. Esto significa que un producto farmacéutico debe de fabricarse siguiendo las NCF con materiales de garantía y que el producto fabricado debe conservar sus características originales mientras permanece en el mercado, es decir, durante su período de validez.

En el laboratorio farmacéutico y más concretamente en lo que se refiere a la planta de fabricación, las normas NCF establecen, previamente, una serie de definiciones (glosario) entre las que cabe destacar las reflejadas en el cuadro 10.2.

A continuación, se establecen unas Directrices Básicas ordenadas en los nueve capítulos siguientes:

- Capítulo 1: Gestión de la calidad.
- Capítulo 2: Personal.
- Capítulo 3: Locales y equipo.
- Capítulo 4: Documentación.
- Capítulo 5: Producción.
- Capítulo 6: Control de calidad.
- Capítulo 7: Fabricación y análisis por terceros.
- Capítulo 8: Reclamaciones y retiradas de productos.
- Capítulo 9: Autoinspección.

Al mismo tiempo, existen unas directrices suplementarias que aclaran o amplían determinados aspectos de las Directrices Básicas o bien incluyen temas concretos que no se han tratado en éstas.

10.3.1. Gestión de la calidad

El titular de una autorización de fabricación debe fabricar los medicamentos asegurando que los mismos sean adecuados para su uso previsto, que cumplan los requisitos de la autorización de comercialización y que no exponen a los pacientes a riesgos debidos a defectos en la seguridad, calidad y eficacia. El alcanzar el objetivo de calidad es responsabilidad de la dirección de la empresa y para ello debe poner en marcha un sistema de garantía de calidad, diseñado globalmente y aplicado de forma adecuada según las NCF.

Los conceptos básicos de garantía de calidad, NCF y control de calidad guardan una estrecha relación entre sí. La garantía de calidad, ya definida en otro apartado anterior, es un sistema que debe garantizar que:

- Los medicamentos se diseñan y desarrollan de forma que tengan en cuenta lo requerido por las NCF.

- Las especificaciones de producción y control están claramente determinadas y se adoptan las NCF.
- Las responsabilidades del personal directivo están claramente especificadas.
- Se toman medidas para el correcto abastecimiento y utilización de materiales de partida y acondicionamiento durante su producción.
- Se realizan todos los controles necesarios de productos intermedios y cualquier otro tipo de controles durante el proceso y las validaciones necesarias.
- El producto terminado se ha producido y controlado de forma correcta, según procedimientos definidos.

CUADRO 10.2

Algunas definiciones de interés que figuran en el glosario de las NCF

LOTE. Cantidad definida de material prima, material de acondicionamiento o producto, elaborada en un proceso o serie de procesos de forma que debe ser homogénea*.

MATERIAL DE ACONDICIONAMIENTO. Cualquier material empleado en el acondicionamiento de medicamentos, a excepción de los embalajes utilizados para el transporte o envío. El material de acondicionamiento se clasifica en primario o secundario, según que esté o no en contacto directo con el producto.

MATERIA PRIMA. Toda sustancia —activa o inactiva— empleada en la fabricación de un medicamento, ya permanezca inalterado, se modifique o desaparezca en el transcurso del proceso.

MEDICAMENTO. Toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones destinadas a su utilización en las personas o en los animales, que se presente dotada de propiedades para prevenir, diagnosticar, tratar, aliviar o curar enfermedades o para afectar a funciones corporales o al estado mental. También se consideran medicamentos las sustancias medicinales o sus combinaciones que pueden ser administradas a personas o animales con cualquier de estos fines, aunque se ofrezcan sin explícito referencia a ellos.

PRODUCTO A GRANEL. Producto que ha pasado por todas las fases de producción, excepto el acondicionamiento final.

PRODUCTO INTERMEDIO. Material elaborado parcialmente que debe pasar aún por otras fases de la producción antes de convertirse en producto a granel.

PRODUCTO TERMINADO. Medicamento que ha pasado por todas las fases de producción, incluyendo su acondicionamiento en el envase final.

* Con el fin de realizar ciertas fases de elaboración, puede ser necesario dividir un lote en diversos sublotes, que se unen después para constituir un lote final homogéneo. En caso de elaboración continua, el lote debe corresponder a una fracción definida de la producción, corroborada por su homogeneidad prevista.

En relación con el control del producto terminado, la Directiva 75/318/CEE recoge la siguiente definición: "A fines de control del producto terminado, un lote de una especificidad farmacéutica comprende todas las unidades de una forma farmacéutica producidas a partir de la misma masa inicial de material que ha sufrido una única serie de operaciones de fabricación o una sola operación de esterilización o en caso de proceso de producción continua, todas las unidades fabricadas en un período de tiempo determinado."

En la práctica, para alcanzar la calidad deseada, el sistema de garantía de calidad establece dos vías muy importantes para conseguir el mencionado objetivo:

- Fabricar según las NCF.
- Garantizar el cumplimiento de las NCF.

- Los medicamentos no se venden o suministran antes de que el director técnico, directamente o por delegación, haya certificado que cada lote de fabricación se ha producido y controlado con arreglo a los requisitos de la autorización de comercialización y cualquier otro tipo de disposiciones relativas a la producción, control y aprobación del medicamento.
- Existen las disposiciones adecuadas para garantizar que los medicamentos se almacenan, distribuyen y manipulan posteriormente de forma que su calidad se mantenga íntegra hasta la fecha de caducidad.
- Hay un procedimiento de autoinspección y/o auditoría de la calidad que evalúa periódicamente la efectividad y aplicabilidad del sistema de garantía de calidad.

Para concluir, merece la pena decir que la filosofía vigente hoy en día es la de control total de la calidad, cuyo objetivo es "hacer todo bien desde el principio". El control de calidad se inicia cuando se proyecta el producto y no termina hasta que llega al consumidor y le satisface. La calidad prevista de medicamentos solo se puede alcanzar en instalaciones industriales concebidas con las modernas exigencias, capaces de cumplir las NCF.

Las NCF constituye la parte de la garantía de calidad que velan por que los productos se fabriquen de forma homogénea y se controlen para conseguir los niveles de calidad adecuados a su uso previsto, con arreglo a los requisitos de la autorización de Comercialización. Las NCF se refieren, tanto a la producción como al control de calidad y se desarrollan de acuerdo a las Directrices Básicas anteriormente mencionadas.

El control de calidad es parte de las NCF que se refieren al muestreo, especificaciones y ensayos, así como a los procedimientos de organización, documentación y aprobación, de forma que se garantice que los materiales de partida, los productos intermedios y los productos terminados no puedan ser aprobados hasta que su calidad haya sido considerada satisfactoria.

10.3.2. Personal

El laboratorio farmacéutico debe contar con personal suficiente y con cualificación adecuada. Cada trabajador ha de tener conocimiento de sus responsabilidades y funciones. Su cumplimiento será la base fundamental para alcanzar una

adecuada calidad en la fabricación de los medicamentos. En este sentido, hay que tener en cuenta los siguientes factores:

- *Organización.* En un laboratorio farmacéutico el responsable último de la calidad del medicamento es el director técnico farmacéutico. Habrá también un responsable de la producción y un responsable del control de calidad. Ambos dependerán del director técnico y serán independientes entre sí. Existirá, además, otro personal con distintos niveles de cualificación en producción, control de calidad, almacenes, mantenimiento, etc., para poder realizar correctamente todas las funciones asignadas.

Los deberes y responsabilidades de cada empleado deben estar claros y detallados en una norma escrita que describe cada puesto de trabajo.

- *Cualificación y experiencia.* Cada persona tendrá unos conocimientos y una experiencia mínima suficiente para cumplir con las tareas propias de su puesto de trabajo. Se desarrollarán periódicamente programas de formación para actualizar la formación de los trabajadores.
- *Entrenamiento.* Se establecerán por escrito programas de entrenamiento para todo el personal, tanto antiguo como el recién incorporado. Con ello, se pretende que los trabajadores estén cada vez más capacitados para realizar las tareas encomendadas y que conozcan bien las NCF, incluyendo la correcta utilización de equipos e instalaciones.
- *Higiene y salud.* El personal del laboratorio debe tener un buen estado de salud y sufrirá revisiones periódicas que lo garanticen. Asimismo, se le formará en lo relativo a la higiene que hay que observar en su puesto de trabajo y a la ropa que debe utilizar en el mismo.

Si el trabajador sufriese alguna enfermedad infecto-contagiosa, heridas, etc., no deberá intervenir en procesos de producción y especialmente en zonas limpias y en procesos en los que pueda estar en contacto directo con ingredientes de la formulación o la propia forma farmacéutica. En cualquier caso, se deberá notificar al supervisor para que el operario abandone las zonas de producción hasta que se cure.

En la actualidad, las NCF prohíben comer, beber, masticar chicle, fumar, etc. en las áreas de producción. En algunos laboratorios farmacéuticos, la prohibición se extiende a zonas de control de calidad e incluso a estancias dedicadas a la gestión y administración, especialmente en lo que respecta al hábito de fumar.

10.3.3. Locales y equipo

La ubicación, diseño y construcción de un laboratorio farmacéutico deben orientarse a eliminar cualquier aspecto negativo sobre la calidad, fundamentalmente, a:

- Reducir al mínimo el riesgo de errores.
- Poder realizar una adecuada limpieza y mantenimiento.
- Eliminar contaminaciones, tanto cruzadas como ambientales (polvo, gases, etc.).

Los aspectos fundamentales más importantes se mencionan a continuación:

- *Diseño.* Los locales deben disponer de unas condiciones ambientales adecuadas, como luz, temperatura, humedad relativa, polvo, humo, etc. Asimismo, deben existir dispositivos para evitar la entrada de insectos u otros animales.

Deben permitir un flujo de materiales y personal cómodo y rápido, y han de tomarse medidas para evitar la entrada de personal no autorizado. Las áreas de producción, almacenamiento y control de calidad no deben utilizarse como lugar de paso por personal ajeno a las mismas.

- *Edificios de almacén.* Debe contar con las siguientes zonas:

- *Zona de recepción.* Donde se reciben las mercancías de los proveedores. Debe estar protegida de las inclemencias del tiempo.
- *Zona de cuarentena.* Donde el material permanece hasta que el control de calidad lo rechaza o aprueba.
- *Zona de aprobados.* Donde el material aprobado permanece hasta su utilización en alguna orden de producción. Los productos muy activos deben almacenarse en lugar seguro.
- *Zona de rechazados.* Donde el material que ha sido rechazado permanece hasta su destrucción o devolución al proveedor y debe guardarse en lugar seguro.
- *Zona de pesada de materias primas.* Donde se pesan las materias primas para servir a órdenes de producción. Debe disponer de vestuario, área de lavado del material y área de pesada con extracción de polvo.
- *Zona de despacho.* Donde se realiza la distribución del producto terminado para su envío a los clientes.

- *Edificio de producción.* Las instalaciones y equipos de producción tienen que estar aislados del exterior, el espacio ha de ser suficiente para colocar de forma lógica y ordenada el equipo, y los locales deben disponerse de forma que la producción se realice según un orden lógico, correspondiente a la secuencia de operaciones y a los niveles requeridos de limpieza.

Las canalizaciones de servicios (agua, gases, etc.) y los puntos de luz y ventilación deben ser fáciles de limpiar y todas las zonas de producción han de contar con instalaciones de aire acondicionado adecuadas al tipo de producción.

10.3.4. Documentación

Una buena documentación es una parte fundamental del sistema de garantía de calidad. La documentación escrita de forma clara evita los errores de la comunicación oral y permite un seguimiento adecuado de los lotes de producción. Existen diferentes tipos de documentación, entre los que destacan los siguientes:

- Las *especificaciones* son los requisitos que deben cumplir los materiales que intervienen y los productos que se obtienen en los procesos de producción. La *formula patrón*, el *método patrón* y las *instrucciones de acondicionamiento* determinan los materiales que se utilizan y establecen las operaciones de fabricación.
 - Los *procedimientos* describen cómo se deben realizar ciertas operaciones y (limpieza, muestreo, ensayos, etc.) y cómo han de ser las instalaciones y equipos.
 - Los *protocolos* recogen la historia de cada lote de producto y también el resto de circunstancias que puedan afectar a la calidad del mismo.
- Todos los documentos deben estar redactados con claridad, ser aprobados, firmados y fechados por personal autorizado y revisarse periódicamente. La documentación puede manejarse con métodos electrónicos de tratamiento de datos y éstos sólo podrán introducirse en el ordenador por personal autorizado. El acceso se restringirá mediante el uso de contraseñas y otros medios. Los archivos de lotes conservados electrónicamente deben protegerse mediante copias de seguridad en cinta magnética, microfilm, papel y otros medios.

A) Especificaciones

Debe disponerse de especificaciones autorizadas para las materias primas, el material de acondicionamiento, los productos intermedios y a granel y para los productos terminados. Las especificaciones de materias primas y material de acondicionamiento deben incluir una descripción detallada que incorpore lo siguiente:

- Denominación y código de referencia.
- Referencia, si es posible, a una monografía de farmacopea.
- Proveedores aprobados.
- Muestra del material impreso.
- Normas de muestreo y ensayo o referencia a los procedimientos.
- Requisitos cualitativos y cuantitativos con límites de aceptación.
- Condiciones de almacenamiento y precauciones.
- Período máximo de almacenamiento antes de repetir el examen.

Para evitar contaminaciones cruzadas, las instalaciones han de estar separadas, preferentemente en edificios distintos, sobre todo si se fabrican productos muy sensibilizantes (por ejemplo, la penicilina y derivados), preparados biológicos, citotóxicos, medicamentos muy activos, etc.

Si los productos son tóxicos, como los plaguicidas y herbicidas, no debe permitirse su fabricación en locales donde se producen medicamentos.

- *Edificio de control de calidad.* Los laboratorios de control de calidad deben estar separados de las zonas de producción. Los laboratorios de control de productos biológicos, microbiológicos y radioisótopos han de estar separados entre sí. El espacio tiene que ser suficiente para evitar confusiones y contaminación cruzada y para almacenar muestras y reactivos. Determinados aparatos de control pueden necesitar salas separadas para evitar los efectos de vibraciones, interferencias eléctricas, luz, humedad, etc. Deben disponer de espacio suficiente para muestras, archivo y documentación.
- *Zonas auxiliares.* Las salas de descanso y cantinas deben estar separadas del resto de las zonas.

Los vestuarios, lavabos y duchas y servicios sanitarios deben tener un fácil acceso, estar adecuados al número de usuarios y no comunicar directamente con las áreas de producción y almacenamiento. En la medida de lo posible, los talleres de mantenimiento estarán separados de las zonas de producción. Si determinadas herramientas y piezas de las máquinas se encuentran en la zona de producción, deben almacenarse en lugares dedicados a tal fin.

Los estabularios estarán aislados del resto de las áreas, con instalaciones de aire acondicionado independientes y con entrada aparte. *Equipo.* Todo el equipo de fabricación debe estar diseñado, emplazado y mantenido de forma adecuada a su uso previsto. Las operaciones de limpieza y mantenimiento no deben representar ningún riesgo para la calidad de los productos.

El diseño de los equipos de fabricación tiene que asegurar que la limpieza sea fácil y completa. Existirán procedimientos escritos en los que se detallan las operaciones de limpieza de los diferentes equipos, que se conservarán en estado limpio y seco. El sistema de lavado y limpieza debe seleccionarse, utilizarse e instalarse de forma que no sea fuente de contaminación. Las partes del equipo de producción que entre en contacto con el producto no deben reaccionar con éste, ni contaminarlo, ni absorberlo, de forma que no altere su calidad.

Todos los instrumentos de medición, pesada, registro y control, dispondrán de la escala y precisión adecuadas y deben comprobarse y calibrarse periódicamente, de acuerdo con métodos establecidos y las pruebas han de archivarse.

Las especificaciones de productos intermedios o a granel, deben ser similares a las de las materias primas o a las de los productos terminados, según convenga. Las especificaciones de estos últimos incluyen:

- Denominación del producto y código de referencia.
- La fórmula o su referencia.
- Descripción de la forma farmacéutica y del envase.
- Instrucciones de muestreo y ensayo o referencia a los procedimientos.
- Requisitos cualitativos y cuantitativos, con los límites de aceptación.
- Condiciones de almacenamiento y precauciones, en su caso.
- Período de caducidad.

B) *Fórmula patrón, método patrón e instrucciones de acondicionamiento*

En estos documentos figuran todos los materiales que constituyen la especialidad farmacéutica y también todas las operaciones necesarias para fabricarla.

La *fórmula patrón* debe contener la denominación del producto y su código de referencia, una lista de cada una de las materias primas y del material de acondicionamiento con las cantidades por lote y una declaración de rendimiento final, límites de aceptación y rendimientos intermedios.

El *método patrón* debe incluir el lugar de emplazamiento de la maquinaria principal que se va a utilizar y su denominación y referencia, los métodos de referencia que se vayan a emplear para poner a punto la maquinaria fundamental (limpieza, calibrado, esterilización, etc.), el procedimiento de fabricación detallado, sobre todo en las etapas críticas, los controles en proceso, incluyendo límites de aceptación, y si fuese el caso, las instrucciones de almacenamiento de los productos a granel.

Las *instrucciones de acondicionamiento* deben incluir un mínimo de información que esté regulada por las autoridades sanitarias. Ha de existir una relación completa de todos los materiales de acondicionamiento en las cantidades necesarias para fabricar un lote. Habrá muestras en las que se indique el lugar de marca del número de lote y de la fecha de caducidad.

Se describirán las operaciones de acondicionamiento con inclusión de cualquier operación auxiliar significativa, el equipo que debe utilizarse y los controles durante el proceso, detallando el tipo de muestreo y los límites de aceptación.

C) *Protocolos de producción de lotes*

Debe conservarse un *protocolo de producción* por cada lote que se elabore y ha de incluir:

- Número del lote y denominación del producto.
- Fechas y horas del inicio, procesos intermedios y final de la producción.
- Nombres, iniciales y firmas de los responsables, cuando sea necesario, en las distintas fases y controles realizados durante todo el proceso de producción.
- Registros, gráficas, referencias de los materiales y equipos y rendimientos en cada fase de elaboración.
- Anotación de cualquier problema especial, incluyendo justificación de cualquier desviación con autorización firmada.

D) *Protocolo de acondicionamiento de lotes*

En la fase de acondicionamiento debe conservarse un protocolo por cada lote que se elabore y ha de incluir documentos y datos similares a los mencionados para la fase de producción. Un aspecto característico de este protocolo es la conveniencia de conservar muestras del material impreso, incluyendo el número de lote, la fecha de caducidad y cualquier impresión adicional.

E) *Procedimientos y registros*

Deben existir documentos en los que se detallan los procedimientos y los registros que deben archivar, especialmente en la recepción, muestreo y ensayos efectuados sobre las materias primas, materiales de acondicionamiento y productos en diferentes fases de fabricación.

Otros procedimientos de gran importancia son los de aprobación y rechazo de materiales y productos, sobre todo de producto terminado para la venta por parte del director técnico. También ha de disponerse de procedimientos sobre validaciones, montajes, calibraciones y funcionamiento de equipos, control ambiental, etc.

Se indicará cuándo se deben conservar registros de los diferentes ensayos y controles realizados; especialmente importante es el conservar registros de la distribución de cada lote para posibilitar su retirada del mercado en caso necesario.

10.3.5. *Producción*

Todas las operaciones de producción se realizarán de acuerdo con los procedimientos detallados con claridad y que cumplan las NCF, con el objetivo de conseguir productos con la calidad descrita y definida en la memoria de registro que sirvió de base para la autorización de fabricación y comercialización. Los puntos más importantes se describen a continuación.

A) Normas generales

Hay que establecer aspectos básicos de la producción como, por ejemplo, los siguientes:

- La producción debe ser realizada y supervisada por personal competente.
- Cualquier manipulación de materiales y productos debe efectuarse con arreglo a procedimientos escritos y, en su caso, quedar registrada.
- Todos los materiales que entren en la zona de producción han de comprarse para garantizar que corresponden al artículo pedido. Cualquier problema que pueda afectar a la calidad de un material será objeto de una investigación y un informe al Departamento de Control de Calidad.
- Los materiales y los productos terminados se mantendrán en cuarentena hasta que se haya aprobado su utilización o distribución.
- Todos los materiales y productos deben almacenarse ordenadamente y en las condiciones establecidas por el fabricante.
- En la misma sala no es aconsejable realizar de forma simultánea o consecutiva operaciones con distintos productos, salvo que no haya riesgo de confusión ni de contaminación cruzada.
- Debe evitarse la contaminación microbiana y de cualquier otro tipo, como puede ser la producción y difusión de polvo cuando se trabaja con materias primas pulverulentas.
- Deben identificarse los envases, equipos y salas con indicaciones claras e inequívocas, utilizando incluso colores para indicar la situación (por ejemplo: en cuarentena, aceptado, rechazado, revisado, limpio, etc.).

B) Prevención de la contaminación cruzada

Deberá evitarse la contaminación de una materia prima o producto por la liberación incontralada de polvo, gases, vapores, aerosoles o microorganismos procedentes de otras materias primas o productos en proceso, de residuos en la maquinaria y de la ropa de los operarios.

Especialmente peligrosos son los materiales muy sensibilizantes, los materiales biológicos, las hormonas, los citostáticos y los principios muy activos.

La contaminación cruzada deberá evitarse con una serie de medidas, entre las que destacan, entre otras:

- Producción en áreas separadas o por campañas (separación temporal) seguidas de una adecuada limpieza.
- Existencia de esclusas y sistemas de tratamiento de aire específicos para las zonas de productos con riesgo de contaminación cruzada.

- Uso de ropa protectora dentro de las zonas en donde se elaboran productos especialmente contaminantes.
- Empleo de procedimientos de limpieza y descontaminación efectivos, especialmente de las partes de los equipos que vayan a estar en contacto con las materias primas.
- Ensayos para detectar residuos de contaminantes y uso de sistemas certificados de producción.

C) Validación

Cuando se adopte una nueva fórmula, un nuevo método de fabricación o cualquier modificación importante del proceso de fabricación, se deberán realizar estudios de validación con arreglo a procedimientos definidos y quedarán registrados sus resultados y conclusiones.

D) Materias primas

Las materias primas se deberán adquirir a proveedores aprobados, preferentemente fabricantes, y es recomendable que las especificaciones establecidas por el fabricante sean discutidas con los proveedores, así como los aspectos de la producción, el control, las reclamaciones y las devoluciones.

Las partidas o lotes de materias primas sólo deberán ser fraccionados por personal designado a tal fin y siguiendo un procedimiento escrito.

Las materias primas, en la zona de almacenamiento, deberán estar etiquetadas adecuadamente y proporcionarán como mínimo la siguiente información:

- Denominación y código interno de referencia del producto.
- Número de lote asignado en la recepción.
- Situación del producto (cuarentena, aprobado, rechazado, etc).
- Fecha de caducidad o de nuevos análisis.

Si se usan sistemas informatizados, no será necesario que la mencionada información figure de forma legible en la etiqueta.

Cuando se fraccionan las materias primas para su utilización en cada lote de producción, deben mantenerse unidas y etiquetadas como tales en forma visible.

E) Productos intermedios y a granel

Antes de iniciar cualquier operación de elaboración en la que intervengan productos intermedios y a granel, la zona de trabajo y el equipo deben estar limpios, sin resto de materias primas y documentos ajenos a la operación en curso.

Al igual que ocurre en otras operaciones de producción, se habrán validado los procesos fundamentales y se realizarán todos los controles que resulten necesarios.

F) *Materiales de acondicionamiento*

En cuanto a su adquisición, manipulación y control, los materiales de acondicionamiento se tratarán igual que las materias primas.

El material impreso será objeto de especial atención. Se mantendrá en lugares restringidos para evitar que pueda ser manipulado por personal no autorizado.

G) *Operaciones de acondicionamiento*

En todas las operaciones con material de acondicionamiento, tendrá que extremarse las precauciones para evitar la presencia de contaminantes en los envases primarios (partículas metálicas o de vidrio, manchas de grasa, polvo, etc.) y confusiones o sustituciones, especialmente en materiales impresos.

Siempre que exista una operación de etiquetado, ésta debe realizarse inmediatamente después del llenado y cerrado o, en caso contrario, deberán utilizarse procedimientos que sean adecuados para evitar errores y confusiones en el proceso de etiquetado.

En la línea de envasado se tienen que realizar como mínimo las siguientes comprobaciones:

- Aspecto de los envases.
- Si los envases están completos.
- Si son los materiales de acondicionamiento correctos.
- Si son correctas las sobreimpresiones.
- Buen funcionamiento de los controles de línea.

Todo el material que haya quedado con las sobreimpresiones del número de lote y la caducidad deberá destruirse, y esta destrucción quedará registrada.

H) *Productos terminados*

Los productos terminados deberán mantenerse en cuarentena hasta su aprobación final. Si con arreglo a los procedimientos de control de calidad, el producto resulta aprobado, se almacenará en las condiciones establecidas por el fabricante y se dispondrá del producto terminado para su venta.

I) *Materiales rechazados, recuperados y devueltos*

Los materiales y productos rechazados se almacenarán correctamente identificados en zonas restringidas y serán devueltos a los proveedores o, en el caso de productos elaborados en el propio laboratorio, podrán ser reelaborados o destruidos.

La incorporación total o parcial de producto procedente de lotes anteriores en un lote del mismo producto, en una determinada fase de fabricación, podrá hacerse siempre que se haya autorizado y se hayan evaluado los riesgos, incluyendo los posibles efectos sobre la fecha de caducidad. Estas recuperaciones quedarán siempre registradas en el protocolo del lote.

Los productos devueltos del mercado deberán destruirse, salvo evidencia de que su calidad se mantiene dentro de los límites establecidos para su aprobación; podrán, entonces, destinarse de nuevo a su venta, reetiquetado o incorporación como producto a granel en un lote posterior, todo ello siempre que exista una profunda evaluación, de acuerdo con un procedimiento escrito. En otros casos, puede realizarse una operación de aislamiento y purificación químicas del principio activo, que podría utilizarse de nuevo como una materia prima que entra en el laboratorio.

10.3.6. *Control de calidad*

El control de calidad comprende el muestreo, las especificaciones y los ensayos de materiales y productos que se utilizan o producen en el laboratorio y también la organización, documentación y procedimientos que garanticen la utilización de los ensayos necesarios y que no se aprueben materiales para su uso o productos para su venta hasta que no se haya evidenciado que la calidad es satisfactoria. Se pueden destacar los aspectos que siguen:

A) *Normas generales*

El Departamento de Control de Calidad es obligatorio en cualquier laboratorio farmacéutico. Debe ser independiente de los demás y a su frente ha de estar una persona con la cualificación y experiencia adecuadas. El control de calidad será independiente de la producción y sus principales obligaciones ya se han resumido anteriormente. Como obligaciones añadidas están las de establecer, validar y aplicar todos los procedimientos de control de calidad, realizar el estudio de estabilidad de los productos, conservar muestras de referencia y de producto terminado, intervenir en la investigación de reclamaciones relativas a la calidad de los productos, etc.

B) Documentación

El Departamento de Control de Calidad debe tener a su disposición los siguientes documentos:

- Especificaciones.
- Procedimientos de muestreo.
- Procedimientos de control y resultados de las pruebas.
- Informes y/o certificados analíticos.
- Datos de control ambiental, cuando sea necesario.
- Registros de validación de los métodos analíticos.
- Procedimiento para la calibración de aparatos y registro de los resultados obtenidos.

Cualquier documentación de control de calidad relativa a un lote, deberá conservarse dos años tras la fecha de caducidad del mismo.

C) Muestreo

Esta operación se realizará de acuerdo a procedimientos escritos que deben de incluir:

- El tipo de muestreo y equipo que se va a utilizar.
- Tamaño de la muestra.
- Instrucciones para la subdivisión de la muestra.
- Tipo y características del envase para la muestra.
- Identificación de los envases muestreados.
- Precauciones especiales que hay que seguir con determinadas materias primas estériles, tóxicas, etc.
- Condiciones de almacenamiento.
- Instrucciones de limpieza y almacenamiento del equipo de muestreo.

D) Ensayos

Los ensayos realizados se registrarán en los correspondientes protocolos, que incluirán, como mínimo, los siguientes datos:

- Denominación del material o producto y, en su caso, forma farmacéutica.
- Número de lote y, en su caso, fabricante y/o proveedor.
- Referencias de las especificaciones y procedimientos de ensayo pertinentes.
- Resultados de los ensayos, con observaciones y cálculos, y referencia a los eventuales certificados de análisis.

10.3.7. Fabricación y análisis por terceros

Cuando un laboratorio farmacéutico se ve en la necesidad de contratar la fabricación y análisis de especialidades farmacéuticas con otro laboratorio, para evitar malentendidos que puedan redundar en una calidad insatisfactoria del producto, es necesario tener en cuenta, sobre todo, los siguientes puntos:

- Fecha de los ensayos.
 - Iniciales de las personas que realicen y verifiquen los ensayos.
 - Aprobación o rechazo con firma y fecha del responsable.
- Los reactivos de laboratorio, los materiales de vidrio, las soluciones volumétricas, los patrones de referencia y los medios de cultivo tendrán una calidad bien definida y se prepararán según procedimientos escritos. Cuando sea necesario, se indicará la fecha de caducidad y las condiciones de almacenamiento.
- En el caso de utilizar animales, éstos se mantendrán y controlarán a fin de garantizar su idoneidad para el uso previsto. Los animales estarán identificados y se llevarán registros adecuados donde se reflejarán las circunstancias de su utilización.

- *Normas generales.* Se realizará un contrato por escrito que cubra la fabricación y/o análisis acordado. Los aspectos técnicos se ajustarán a lo establecido en la documentación presentada para la autorización de comercialización.
- *Agente contratante.* El contratante se responsabilizará de la evaluación de la competencia del contratista para realizar correctamente el trabajo con- tratado y de garantizar por medio del contrato que se siguen las NCF.
- El contratante entregará al contratista toda la documentación necesaria para realizar correctamente las operaciones contratadas y comprobará que todos los productos elaborados por el contratista cumplen especificaciones y cuentan con la aprobación del director técnico.
- *Agente contratista.* El contratista deberá contar con locales, instalaciones, equipos y personal adecuados para el tipo de trabajo contratado y dispondrá de una autorización de fabricación.
- El contratista comprobará que todos los materiales o productos que reciba son adecuados para el fin previsto y no podrá encargar a un tercero parte del trabajo sin una autorización previa del contratante.
- *Contrato.* En el contrato escrito se deben especificar claramente las respectivas responsabilidades sobre fabricación y control del producto. El contrato también ha de dejar claro la forma en que el director técnico que libera el lote para su venta garantiza que cada lote ha sido fabricado y analizado para cumplir lo establecido en la autorización de comercialización.

El contrato debe indicar quién se va a responsabilizar de la adquisición, comprobación y aprobación de materias primas, realización de la producción y del control de la calidad, incluyendo los controles en proceso.

El contratante deberá conservar los protocolos de producción y las muestras de referencia y cualquier dato importante que pueda afectar a la calidad del producto y así poder atender a posibles reclamaciones de los consumidores.

10.3.8. Reclamaciones y retirada de productos

Deberán existir procedimientos escritos que traten sobre las actuaciones del laboratorio ante reclamaciones de los usuarios por alteraciones o defectos en los productos comercializados y debe establecerse un sistema para retirar rápidamente del mercado, en caso necesario, un producto defectuoso o supuestamente peligroso para la salud.

Cualquier reclamación relativa a un defecto en un producto será objeto de una profunda investigación y motivará la intervención del responsable de control de calidad en el estudio del problema.

Ante problemas graves de calidad de un producto, se deberá informar a las autoridades sanitarias sobre las medidas que el fabricante considera necesario tomar en relación con el producto.

En el caso de que el producto se hubiese distribuido por diferentes países, todas las autoridades competentes en la materia deberán ser rápidamente informadas sobre la intención de retirar el producto.

10.3.9. Autoinspección

Será necesario realizar autoinspecciones para comprobar el grado de aplicación y cumplimiento de las NCF. Si existe algún fallo, se propondrán las oportunas correcciones. Se examinarán periódicamente los siguientes aspectos:

- Asuntos de personal.
- Locales y equipos.
- Documentación.
- Producción.
- Control de calidad.
- Distribución de medicamentos.
- Medidas sobre reclamaciones y retirada de productos.
- Autoinspección.

La labor de autoinspección, la realizará una persona o grupo de personas y será un trabajo independiente con personal de la empresa o bien con expertos ajenos a la empresa.

10.4. Control de la calidad de procesos

Se entiende por “proceso” la combinación de personas, equipo, materia prima, métodos y medio ambiente, empleados para producir un determinado producto o servicio.

La información sobre la calidad del proceso se puede obtener directamente durante la producción mediante el Control de la Calidad del Proceso. Si esta información se estudia e interpreta correctamente, permite conocer si el proceso se desarrolla bien o tomar las medidas necesarias para corregirlo.

Si en un proceso se estudia la distribución de las frecuencias de las diferentes medidas obtenidas, la distribución que se obtiene con mayor regularidad es la de Gauss, también llamada Normal. Ésta es una función simétrica con una frecuencia máxima en el punto central, donde está situada la media aritmética. Conocida la media (\bar{x}) y la desviación típica (σ) de una muestra distribuida según una Normal, es posible saber con suficiente exactitud la proporción de la población comprendida entre la curva y las ordenadas correspondientes a los diferentes múltiplos de la desviación típica, como se muestra en la figura 10.3

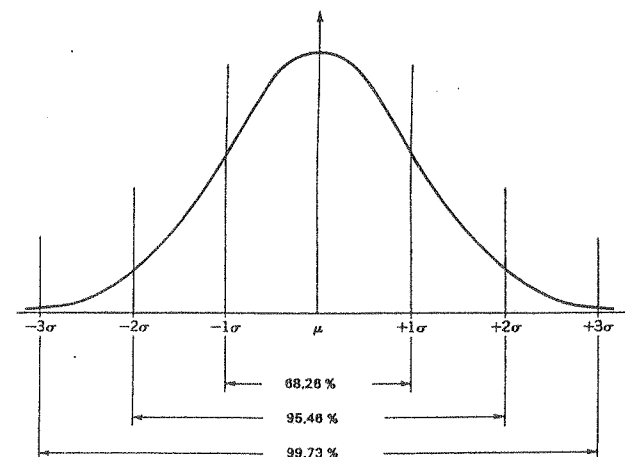


FIGURA 10.3. Distribución Normal.

Aquellos procesos en que la distribución de las frecuencias de las medidas obtenidas fueran análogas a la normal serían perfectamente y estadísticamente se diría que estas distribuciones tienen la misma media aritmética y la misma desviación típica, es decir, la misma tendencia normal (\bar{x}) y la misma variabilidad (σ). En la práctica este caso no existe, ya que la calidad de un producto fabricado es una variable aleatoria y está sujeta a una variación debida al azar; por ello se pueden encontrar los siguientes casos:

— Las distribuciones no tienen las medias aritméticas (\bar{x}) iguales, pero sí la variabilidad (σ). La representación gráfica se corresponde con la figura 10.4.

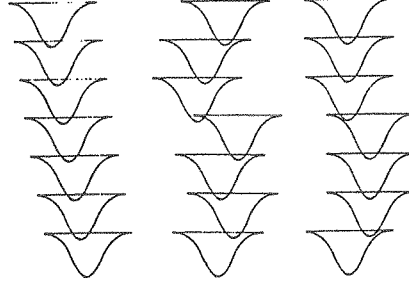


Figura 10.4. Proceso con variación de las medias (\bar{x}).

— Las distribuciones mantienen la media (\bar{x}) en cada muestra, pero la variabilidad (σ) resulta distinta (figura 10.5)

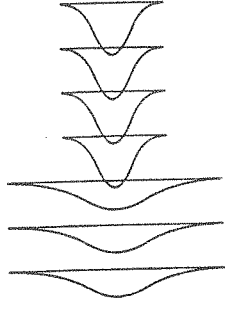


FIGURA 10.5. Proceso con variación de las desviaciones (σ).

— Lo más frecuente es encontrarse con una representación gráfica que sea combinación de las anteriores, es decir, las distribuciones de las frecuencias de las muestras tienen distintas tendencias centrales y distinta variabilidad, como se muestra en la figura 10.6.

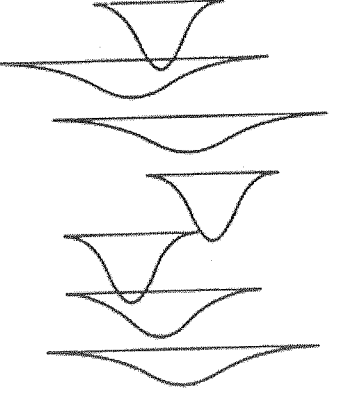


FIGURA 10.6. Proceso con variación de las medias (\bar{x}) y de las desviaciones (σ).

Las causas de esta variabilidad se pueden deber a la mano de obra, a la maquinaria, a la materia prima, al medio ambiente, etc., y pueden ser de dos tipos:

- *Inherente*. Es una variación inevitable, debida a causas múltiples prácticas mente imposibles de detectar y que producen una variación aleatoria llamada también “natural” o “interna”.
- *Asignable*. Es una variación producida por causas que pueden ser detectadas y corregidas; se las llama también “causas esporádicas” y producen una variabilidad externa. En el cuadro 10.3 se muestran las diferencias entre los dos tipos de causas.

Si en un proceso sólo existe variación aleatoria el proceso es estable y se denomina “Proceso bajo Control”. Se pueden utilizar entonces “Técnicas de Muestreo” para hacer predicciones. Una herramienta que sirve para descubrir las “causas asignables” de variación en el proceso, son los “Gráficos o Cartas de Control”.

CUADRO 10.3
Diferencias entre las causas de variación aleatorias y asignables

CAUSAS ALEATORIAS (INHERENTES)	CAUSAS ASIGNABLES
Descripción	Descripción
Consiste en muchas causas individuales. Una causa aleatoria da como resultado una variación minúscula, pero muchas causas que actúan simultáneamente producen una variación sustancial.	Consiste en una o en pocas causas individuales. Una causa asignable puede dar como resultado una variación importante.
Interpretación	Interpretación
La variable aleatoria no puede eliminarse del proceso económicamente. Cuando sólo hay variaciones aleatorias, el proceso tiene un funcionamiento óptimo, y es lo suficientemente estable como para utilizar procedimientos de muestreo que sirvan para predecir la calidad de la producción total o para hacer estudios de optimización del proceso.	La variación asignable puede detectarse, y por lo general está justificada económicamente la acción emprendida para eliminarla. Si existe variación asignable el proceso no funciona de manera óptima y no es lo suficientemente estable como para utilizar procedimientos de muestreo con objeto de hacer predicciones.

10.5. Cartas de control

Una *carta de control* es una comparación gráfica y cronológica de alguna característica de calidad de un producto, con unos límites prefijados que indican la capacidad del proceso.

En la figura 10.7, se muestran las características esenciales de una carta de control aplicada a medias muestrales y recorridos, que se dibujan por orden cronológico.

A continuación se exponen los distintos tipos de cartas de control:

— *Gráficos de control por variables.* Se controla una característica de calidad medible sobre una escala continua, mediante un parámetro de centralización y un parámetro de dispersión. Se utilizan para diagnosticar problemas y los más empleados son:

- Gráfico (\bar{x}, R) . Gráficos de medias y recorridos.
- Gráfico (\bar{x}, σ) . Gráficos de medias y desviación típica.

— *Gráficos de control por atributos.* Se controla un atributo que en general toma dos posibles valores, “aceptable o rechazable”, “pasa-no pasa”, “cumple o no cumple las especificaciones”, etc. Se utilizan para diagnosticar problemas. Proporcionan una información resumida y los más utilizados son:

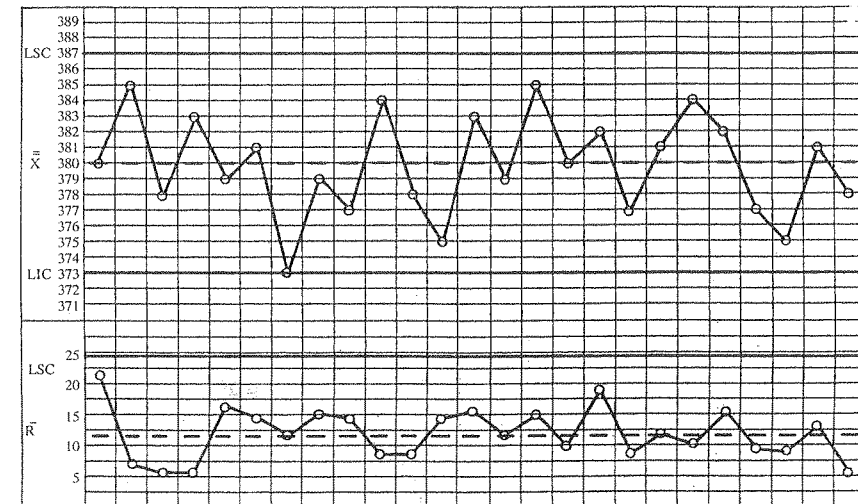


FIGURA 10.7. Carta de control para medias y recorridos.

- Gráfico *p*. Gráfico de la fracción de unidades defectuosas.
- Gráfico *100p*. Gráfico del porcentaje de unidades defectuosas.
- Gráfico *np*. Gráfico del número de unidades defectuosas.
- Gráfico *c*. Gráfico del número de defectos por muestra.
- Gráfico *u*. Gráfico del número de defectos por unidad.

10.5.1. Diseño y construcción de un gráfico de control

En el momento de realizar un gráfico de control hay que tener en cuenta los siguientes puntos:

- Elegir aquellas variables que aporten la clase de datos necesarios para diagnosticar problemas.
- Determinar el punto más próximo a la iniciación del proceso en que puedan tomarse muestras para prevenir la aparición precoz de unidades defectuosas.
- Elegir el tipo de carta de control.
- Decidir la línea central que se va a utilizar y las fórmulas para calcular los límites de control. La línea central puede ser la media de datos anteriores o un valor prefijado. Los límites de control se suelen fijar a tres veces la desviación típica, pero pueden elegirse otros múltiplos para riesgos estadísticos diferentes.

- Los subgrupos deberán elegirse de forma que tengan la máxima probabilidad de que las mediciones realizadas en cada subgrupo sean semejantes y la máxima probabilidad de que los subgrupos se diferencien entre sí.
- La frecuencia en la toma del subgrupo depende en general del proceso y debe considerarse el coste de tomar estos subgrupos frente al valor de los datos obtenidos.
- El tamaño del subgrupo estará formado generalmente por cuatro o cinco unidades. Un mayor tamaño de muestra no compensa la mayor precisión que se obtiene del proceso con el aumento del costo que supone.
- En las cartas de control se representan los valores medios de los subgrupos, y esto es debido a que las medias son más sensibles a los cambios que los valores individuales, según se muestra en la figura 10.8.
- Es conveniente que los límites de control se establezcan sobre la base de, por lo menos, 25 subgrupos, para que la información obtenida sea lo más fiable posible.

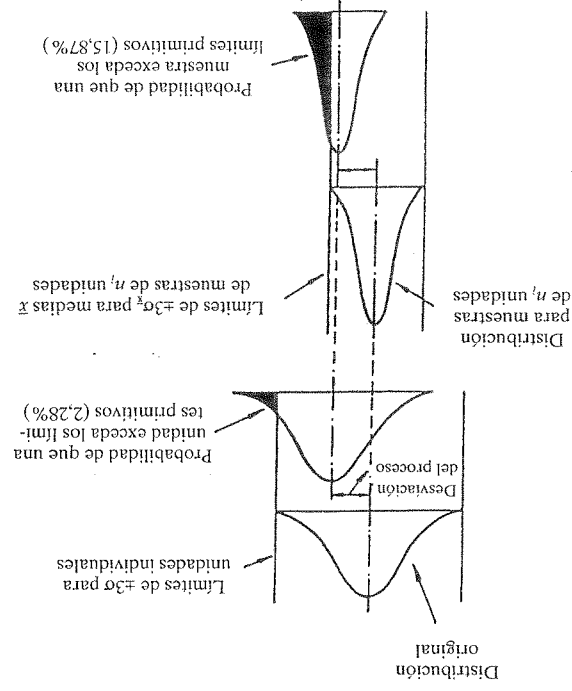


FIGURA 10.8. Sensibilidad de la media muestral.

10.5.2. Gráficos de control por variables

En control de calidad las medias de los subgrupos (\bar{x}) siempre se distribuyen según una normal que tiene de media (μ) y de desviación típica (σ), donde n es el tamaño del subgrupo. Estos valores de la media y de la desviación típica del lote, se estiman a partir de las medidas obtenidas en los subgrupos. Así, si se denomina (\bar{x}) al valor medio aritmético de los subgrupos y (μ) al valor medio aritmético del lote, puede ponerse $\mu = \bar{x}$. De igual forma si (μ) es la desviación típica del lote y n es el tamaño del subgrupo, la desviación típica de las medias muestrales es ($\sigma_{\bar{x}}$). Estas relaciones quedan reflejadas en el cuadro 10.4.

CUADRO 10.4
Relaciones entre los parámetros estadísticos

PARÁMETROS ESTADÍSTICOS	LOTE	MUESTRA	RELACIÓN
Media aritmética	μ	\bar{x}	$\mu = \bar{x}$
Desviación típica	σ	$\sigma_{\bar{x}}$	$\sigma_{\bar{x}} = \frac{\sigma}{\sqrt{n}}$

Si se designa con (\bar{x}) la media aritmética que se obtiene calculando la media de las medias (\bar{x}) de los subgrupos, las expresiones matemáticas de las líneas de control son, en el caso de las líneas de control para el valor medio aritmético de la variable:

- Límite de control superior (LCS): $\bar{x} + \sigma_{\bar{x}}$
- Línea central: \bar{x}
- Límite de control inferior (LCI): $\bar{x} - 3\sigma_{\bar{x}}$

y para las líneas de control para la dispersión de las medidas de la variable calculadas con el recorrido medio \bar{R} :

- LCS: $\bar{R} + 3\sigma_{\bar{R}}$
- Línea central: \bar{R}
- LCI: $\bar{R} - 3\sigma_{\bar{R}}$

En la práctica para facilitar los cálculos se utiliza el recorrido (R) como parámetro de la dispersión de las medidas efectuadas en los subgrupos multiplicado por unas constantes que se encuentran reflejadas en el cuadro 10.5.

CUADRO 10.5
Factores para calcular las líneas de los gráficos de control

TAMAÑO DE LA MUESTRA	GRÁFICO DE LAS MEDIAS					GRÁFICO DEL RECORRIDO				
	Factores para los límites de control			Factores para la línea central		Factores para los límites de control				
	A	A ₁	A ₂	d ₂	1/d ₂	d ₃	D ₁	D ₂	D ₃	D ₄
2	2,12	3,76	1,88	1,13	0,88	0,85	0	3,68	0	3,26
3	1,73	2,39	1,02	1,69	0,59	0,88	0	4,35	0	2,57
4	1,50	1,88	0,73	2,06	0,48	0,88	0	4,69	0	2,28
5	1,34	1,59	0,57	2,33	0,43	0,86	0	4,92	0	2,11
6	1,22	1,41	0,48	2,53	0,39	0,85	0	5,08	0	2,00
7	1,13	1,27	0,42	2,70	0,37	0,83	0,20	5,20	0,07	1,92
8	1,06	1,17	0,37	2,85	0,35	0,82	0,38	5,31	0,14	1,86
9	1,00	1,09	0,34	2,97	0,34	0,81	0,54	5,39	0,18	1,81
10	0,95	1,03	0,31	3,10	0,33	0,80	0,69	5,47	0,22	1,78

Las expresiones matemáticas de las líneas de control para el valor medio aritmético de la variable quedan de la siguiente forma:

- LCS: $\bar{x} + A_2 \bar{R}$
- Línea central: \bar{x}
- LCI: $\bar{x} - A_2 \bar{R}$

Y las líneas de control para el recorrido son las siguientes.

- LCS: $D_4 \bar{R}$
- Línea central: \bar{R}
- LCI: $D_3 \bar{R}$

A) Gráficos de control para valores medios y recorridos sin especificaciones

Este caso se presenta en la práctica cuando se inicia un proceso desconocido, ya sea la fabricación de un nuevo preparado o la utilización de una nueva máquina de envasar, y para controlar este proceso se utilizan los gráficos de control. Ahora bien, como no existen especificaciones previas que fijen los valores medios y las desviaciones típicas, el procedimiento que se sigue para calcular estos límites es el siguiente:

- Se toma una serie de subgrupos (20-25) del proceso, en calidad de fuente de datos.

- Durante la recogida de los datos no se regulará la máquina, pero sí se anotarán todos los cambios que ocurran en el proceso, como cambio de operario, de material, etc.
- Los intervalos de toma de muestra serán cortos.
- El tamaño del subgrupo será de cinco elementos.
- Los límites de control se calcularán a partir de estos datos, utilizando las fórmulas dadas anteriormente.
- Por último, se señalarán en el gráfico los datos para comprobar si hay muestras fuera de control. Si no hay muestras fuera de los límites, se dice que el proceso está bajo control. Si se comprueba que el proceso está fuera de control, hay que investigar, descubrir y eliminar las causas asignables y repetir el proceso hasta alcanzar un estado de control.

B) Gráficos de control para valores medios y recorridos con especificaciones conocidas

En este caso existen especificaciones que fijan el valor medio aritmético (\bar{x}') y el valor de la desviación típica (σ') correspondientes a una distribución normal de la población que forma el lote de fabricación. Estos valores se utilizan entonces para calcular la línea central y los límites del gráfico de control.

Generalmente, el valor de la media aritmética se fija arbitrariamente por el valor teórico de la variable que se mide, por ejemplo, peso teórico del comprimido, volumen del inyectable, etc. El valor de la desviación típica está fijado por los resultados anteriormente obtenidos en la fabricación del producto en idénticas condiciones, utilizando la misma materia prima y la misma maquinaria. Frecuentemente, estos valores de la media y la desviación típica son considerados provisionales, de acuerdo con los datos que se tienen y están sujetos a revisiones posteriores.

Las líneas para los gráficos de control se calculan con las siguientes expresiones matemáticas:

- LCS: $\bar{x}' + A \sigma'$
- Línea central: \bar{x}'
- LCI: $\bar{x}' - A \sigma'$

Las líneas para el gráfico de control para el recorrido se calculan del siguiente modo:

- LCS: $D_2 \sigma'$
- Línea central: $d_2 \sigma'$
- LCI: $D_1 \sigma'$

Los valores que tienen los factores A , d_2 , D_2 y D_1 de las expresiones anteriores se muestran en el cuadro 10.5.

Un punto que sobrepase los límites de control pone en evidencia que la media del proceso y la desviación típica no se mantienen, uno o ambos están fuera de control, por lo que se deben tomar medidas correctoras. Los gráficos \bar{x} y R se analizan por separado, pero la unión de ambos permite comprender mejor las causas externas que afectan al proceso.

C) Análisis de los datos en el gráfico R

En primer lugar, se marcan los puntos que están fuera de control para su posterior análisis y toma de medidas correctoras seguidamente se comprueba si el punto está correctamente señalado y si el límite ha sido bien calculado. La existencia de un punto fuera de los límites de control indica que la variabilidad del proceso ha empeorado. Puede ocurrir a veces que cambios anormales en el proceso sean advertidos por un sesgo o una *tendencia* en el gráfico. Se habla de "sesgo" cuando siete puntos sucesivos permanecen a un lado de la línea R sin salirse de los límites; cuando se presentan siete puntos o más en una línea siempre creciente o decreciente se habla de "tendencia". En la figura 10.9, se muestra una carta de control con sesgo, y en la figura 10.10 otra con tendencias crecientes y decrecientes.

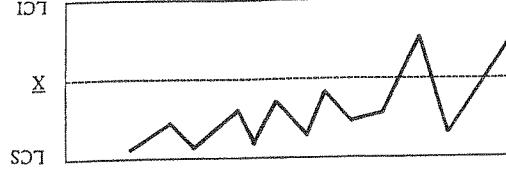


FIGURA 10.9. Carta de control con sesgo.

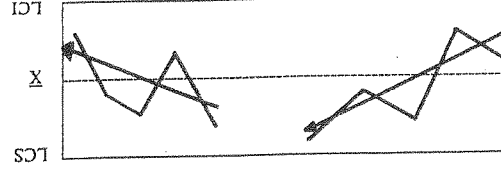


FIGURA 10.10. Carta de control con tendencias.

Un sesgo en el gráfico significa mayor variabilidad en la producción debido a una causa externa cuando el sesgo está por encima de la línea central, y menor variabilidad cuando está por debajo. En este caso, la menor variabilidad es un indicio de mejora del proceso que tendrá que ser tenido en cuenta.

Un solo punto fuera de control debe ser suficiente para realizar el análisis y estudio del proceso. Después de conocer la causa anormal surgida, se deben poner los medios para su eliminación y repetición en el tiempo. Seguidamente se calcularán de nuevo los límites de control.

D) Análisis de los datos en el gráfico \bar{x}

Si los recorridos están bajo control, la variabilidad del proceso es estable, entonces se analiza el gráfico de medias (\bar{x}), para verificar si el ajuste del proceso cambia a lo largo del tiempo. Un punto fuera de control indica la aparición de causas externas en el proceso, que con toda probabilidad están modificando el valor central. Existen, igual que en el gráfico R , cambios en el proceso que pueden ser detectados sin que existan puntos fuera de control. Así, un sesgo indica que ha cambiado y que todavía puede continuar haciéndolo el valor central o de ajuste del proceso. Una tendencia puede significar un desajuste gradual del proceso.

También debe cumplirse, igual que en el gráfico R , que aproximadamente el 60% de los datos registrados (\bar{x}) se halle en el tercio central de la zona existente entre los límites de control, y que el 40% se halle en los dos tercios restantes. Si esto no es así, las muestras provienen de procesos diferentes, los datos han sido corregidos o los límites de control son incorrectos.

E) Procesos con media móvil

Existen situaciones en las que las causas de variación del proceso, aunque identificadas por los gráficos de control como causas externas, son consideradas como una característica del proceso, porque quizá resulte excesivamente caro y poco práctico eliminar la variación detectada. Esto deberá tenerse en cuenta en el trazado de un gráfico de control de un proceso que muestre tendencia a desajustarse. Para controlar esta tendencia se utilizan los gráficos de media móvil.

Los datos son recogidos en la forma conocida, anotándose todos los cambios que puedan afectar al proceso. Las medias muestrales se anotan de la manera habitual, acusándose una tendencia, creciente o decreciente según los casos, que se considera aceptable siempre que las medias (\bar{x}_i) pertenezcan al intervalo marcado por los límites de control.

En estos gráficos se denomina "línea de tendencia" o "línea de ajuste" a la que une los valores extremos correspondientes a la tendencia. Los límites de control se calculan con la línea de ajuste $\pm A_2 \bar{R}$, donde A_2 y \bar{R} son los valores utilizados en

los gráficos normales. Estos límites sirven para detectar las causas externas mediante los criterios habituales para puntos fuera de control. La eliminación de estas causas pone de manifiesto la verdadera tendencia del proceso.

Los límites del proceso se calculan de la siguiente forma:

- Límite superior: $\bar{\bar{x}} + 0,5 \text{ Mov}(\bar{x}) + A_2 \bar{R}$
- Límite inferior: $\bar{\bar{x}} - 0,5 \text{ Mov}(\bar{x}) - A_2 \bar{R}$

El $\text{Mov}(\bar{x})$ es la pendiente de la línea de ajuste y para calcularla se utiliza la regresión lineal. Estos límites sirven para conocer cuándo debe hacerse el reajuste o cambio del proceso. Estos gráficos se utilizan cuando la dispersión es muy pequeña comparada con las tolerancias. En la figura 10.11, se muestra un gráfico de estas características.

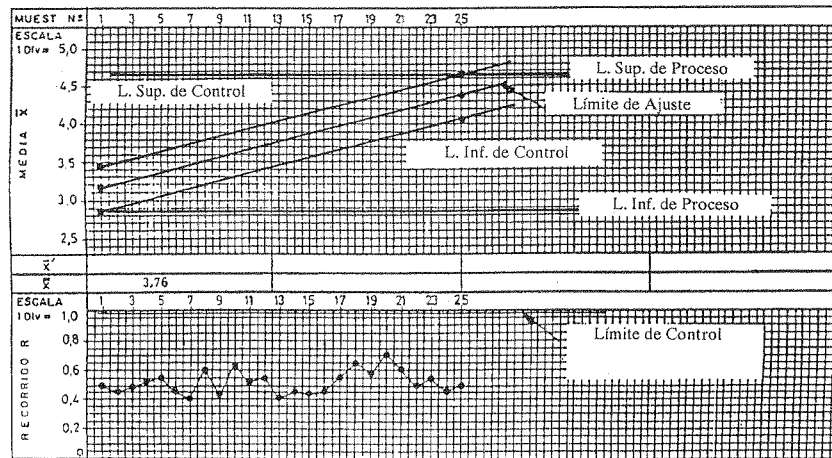


FIGURA 10.11. Gráfico de media móvil para las medias (\bar{x}) y el recorrido R .

10.5.3. Gráficos de control por atributos

Se llama “atributo” a cada una de las características cualitativas que debe reunir un producto según indica su especificación o diseño. El control por atributos tiene algunas ventajas como:

- Es más sencillo de aplicar que el gráfico de control por variables.
- Suele ser más económico.

- Se pueden controlar características no medibles, como el aspecto, el acabado, la rotura etc.

La inspección que se sigue con este tipo de gráficos puede ser:

- *Inspección al 100%*. Es un procedimiento de inspección que consiste en verificar todas las unidades fabricadas. Normalmente se realiza sobre características críticas. No es una garantía de calidad total ello es debido a errores humanos motivados por la fatiga de verificar un mismo producto durante un largo tiempo.
- *Inspección por muestreo*. Se verifican sólo las unidades de una muestra elegida de cada lote y con los resultados se hace una inferencia estadística sobre la calidad del lote.

Este tipo de inspección presenta algunas ventajas con respecto a la inspección al 100%, como son:

- Es mucho más económica.
- No se produce la fatiga del inspector, ya que verifica pocas piezas de un mismo producto.
- Es imprescindible en las pruebas destructivas.

Todo ello, junto con el hecho de que se conocen los riesgos de error y de que los resultados obtenidos con la inspección por muestreo son plenamente satisfactorios, ha dado lugar a la generalización de este método en la industria.

A) Gráfico de control para fracción de unidades defectuosas (gráfico p)

Se define “defecto” como cualquier disconformidad respecto a las especificaciones. La “unidad defectuosa” es un elemento de la muestra que contiene uno o más defectos. Se denomina “fracción defectuosa” o “fracción rechazada” (p) al cociente del número total de unidades defectuosas entre el número total de unidades inspeccionadas. El porcentaje rechazado es $100p$.

Para el cálculo de los límites de control se utiliza la fracción rechazada, y para la construcción del gráfico y la presentación de los resultados se suele utilizar el gráfico $100p$. En este gráfico se controla el porcentaje de piezas defectuosas que se van obteniendo en el desarrollo de un proceso.

En estos gráficos (figura 10.12), la línea central corresponde al valor medio de la fracción defectuosa (\bar{p}), y los límites superior e inferior corresponden a los valores $\bar{p} \pm 3\sigma_{\bar{p}}$ siendo $\sigma_{\bar{p}}$ la desviación típica de la fracción defectuosa (\bar{p}) que se determina como:

$$\sigma_{\bar{p}} = \sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} \quad [10.1]$$

donde (\bar{p}) es el valor medio de la fracción defectuosa, y n es el número de unidades de la muestra inspeccionada.

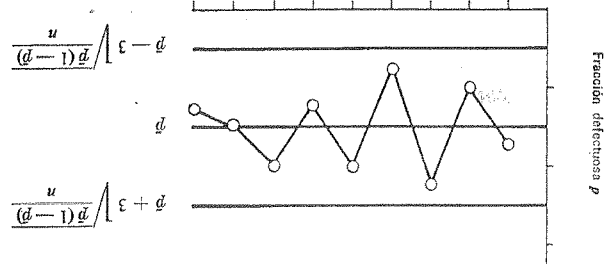


FIGURA 10.12. Gráfico de control de la fracción defectuosa.

En ocasiones se utiliza el número de unidades defectuosas (np) en lugar de la fracción defectuosa (\bar{p}), siendo el valor de la línea central ($n\bar{p}$) y los valores de las líneas límites

$$n\bar{p} \pm 3\sqrt{n\bar{p}(1-\bar{p})} \quad [10.2]$$

1. Gráficos de control sin especificaciones conocidas

El gráfico de la fracción defectuosa (\bar{p}) se inicia con un estudio que comprende las siguientes etapas:

- Se hace una relación de los defectos que se van a inspeccionar y se establece una clasificación en críticos, principales y secundarios.
- Ha de disponerse de los resultados de la inspección de al menos de 20 a 25 lotes. Se calculan los estadísticos de control de cada lote (\bar{p}).
- Se calcula la fracción defectuosa media (\bar{p}).
- Se determinan los límites provisionales de control con la expresión:

$$\bar{p} \pm 3\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} \quad [10.3]$$

B) Gráfico de control del número de unidades defectuosas (gráfico np)

Si la fracción defectuosa es p en una muestra formada por n unidades, el número de unidades defectuosas de dicha muestra será np . El gráfico de control (figura 10.13) se construye con las siguientes expresiones:

$$\bar{p} \pm 3\sqrt{\frac{\bar{p}(1-\bar{p})}{n}} \quad [10.4]$$

Los límites de control superior e inferior se calculan por la siguiente expresión:
 casos.

En este caso se fija un determinado valor para la fracción defectuosa media (\bar{p}) y se considera constante el número (n) de unidades que componen los lotes fabricados.

2. Gráficos de control con especificaciones conocidas

- Si los puntos representativos de las fracciones defectuosas están situados en la zona comprendida entre los dos límites de control, el proceso mantiene el valor medio de la fracción defectuosa.
- Si algún punto de la fracción defectuosa se sitúa por encima de la línea del límite superior, la fracción defectuosa media del lote fabricado es superior al valor medio de la gráfica; por tanto, se ha producido un aumento de la fracción defectuosa y hay que estudiar la causa.
- Si el punto de la fracción defectuosa se sitúa por debajo de la línea del límite de control inferior, se puede afirmar que ha disminuido la media de la fracción defectuosa y hay que revisar los límites y ajustarlos a la producción.

ras fabricaciones:

Una vez que se ha establecido el gráfico de control, según la localización de los puntos representados se puede seguir un criterio para juzgar la marcha de las futuras fabricaciones:

- Se trazan en el gráfico de control las líneas correspondientes al valor central y a los valores límites superior e inferior.
- Se comprueba que los puntos representativos de la fracción defectuosa (p) de los lotes inspeccionados caen dentro de los límites trazados. Si esto sucede, se trabaja con estos límites en procesos futuros.
- Cuando alguno de los puntos representativos se encuentren fuera de los límites provisionales de control, se investigarán las causas justificativas de este valor anómalo, y si puede ser explicado, se prescindirá de este valor y se calcularán unos nuevos límites con el resto de los lotes.

$$\text{— LCS: } \bar{p}n + 3\sqrt{\bar{p}n(1-\bar{p})}$$

$$\text{— Línea central: } \bar{p}n$$

$$\text{— LCI: } \bar{p}n - 3\sqrt{\bar{p}n(1-\bar{p})}$$

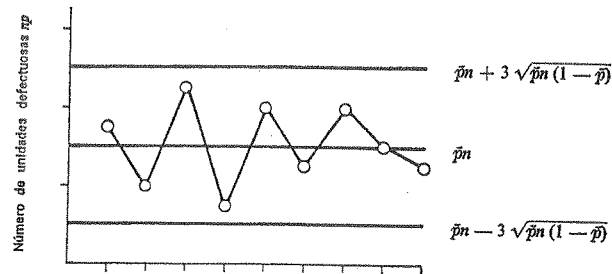


FIGURA 10.13. Gráfico de control de unidades defectuosas.

Análogamente a lo que sucede con el gráfico de control (p), la mayor utilidad del gráfico de unidades defectuosas (np) se obtiene con muestras relativamente grandes, es decir cuando el número de unidades defectuosas que se espera encontrar en la muestra (n) es mayor o igual a 5 ($n\bar{p} \geq 5$); así, la inspección de un proceso con una fracción defectuosa $p = 0,02$ (2%) se hace con muestras que comprenden 250 unidades, y esto tiene, entre otros, el inconveniente de que exige un tiempo excesivo para obtener una información inmediata. En estos casos, lo que se hace es emplear el método de Wharton, el cual permite utilizar gráficos de control cuando el número de muestras es pequeño y no sirven los gráficos p convencionales.

Este método extrae a intervalos de tiempo iguales una muestra de tamaño fijo. Los resultados se representan en una gráfica especial en la que se trazan dos líneas, una llamada “línea de acción” y otra llamada “línea de aviso”, que se construyen según las especificaciones del cuadro 10.7.

Cuando la muestra contiene menos unidades defectuosas que las indicadas por el correspondiente límite de aviso, se acepta el lote. Se rechaza cuando el número de ejemplares defectuosos de la muestra es mayor que el límite de acción correspondiente al tamaño de la muestra utilizado. Si el porcentaje de unidades defectuosas se encuentra entre los dos límites, se hace un segundo muestreo y se acepta el lote sólo si el número de unidades defectuosas es menor que el límite de aviso.

Puede concluirse que los gráficos de control p son menos sensibles que los gráficos de control por variables para diagnosticar causas que produzcan falta de control. Con el gráfico p no se conoce la causa, únicamente el momento en el que se produjo la falta de control.

CUADRO 10.7
Especificaciones para el método de Wharton

PORCENTAJE PERMITIDO	TAMAÑO DE LA MUESTRA						
	5	10	20	30	40	50	60
0,5							
Límite de aviso	#	#	#	0	0	0	1
Límite de acción				1	1	1	2
1							
Límite de aviso	#	#	1	1	1	1	2
Límite de acción			2	2	3	3	3
2							
Límite de aviso	#	1	1	2	2	3	3
Límite de acción		2	3	3	4	4	5
3							
Límite de aviso	0	1	2	2	3	4	4
Límite de acción	2	2	3	4	5	6	7
4							
Límite de aviso	1	1	2	3	4	4	5
Límite de acción	2	3	4	5	6	7	8
5							
Límite de aviso	1	2	3	4	4	5	7
Límite de acción	2	3	4	6	7	8	10

Las aplicaciones más importantes de los gráficos (p) son:

- Informar sobre los niveles de calidad global del proceso.
- Controlar procesos en los que es difícil hacer medición numérica.
- Cuando es conveniente considerar los defectos agrupados.

C) Gráfico de control por defectos (gráfico c)

Este gráfico se utiliza cuando interesa conocer la totalidad del número de defectos que se presentan en una muestra, formada por un determinado número de unidades, para obtener una información más completa del proceso.

Lo esencial en esta técnica es que la probabilidad de presentarse el defecto sea la misma en todas las muestras, por lo que estos deben estar constituidos por el mismo número de unidades y cada unidad igual a las otras. Para el cálculo de los límites de control se utiliza la distribución de Poisson.

Las expresiones matemáticas para determinar los valores límites y central son los siguientes:

$$\text{— LCS: } \bar{c} + 3\sqrt{\bar{c}}$$

$$\text{— Línea central: } \bar{c}$$

$$\text{— LCI: } \bar{c} - 3\sqrt{\bar{c}}$$

y \bar{c} se define como el cociente entre el número de defectos observados en cada muestra y el número de muestras. En la figura 10.14 se muestra un gráfico con estos límites.

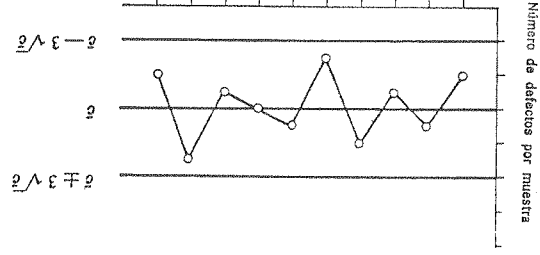


FIGURA 10.14. Gráfico de control de número de defectos por muestra.

D) Gráficos de control de defectos por unidad (gráficos u)

Los gráficos de control de defectos por unidad o gráficos u (figura 10.15) coinciden con los gráficos c cuando el tamaño de la muestra es la unidad. Se define u como la relación entre el número total de defectos encontrados en la muestra y el número total de unidades de la muestra. Cuando el número de defectos por unidad es desconocido, puesto que se carece de especificaciones, los límites de control se calculan mediante las siguientes fórmulas:

$$\begin{aligned} \text{--- LCS: } \bar{u} + 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}} \\ \text{--- Línea central: } \bar{u} \\ \text{--- LCI: } \bar{u} - 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}} \end{aligned}$$

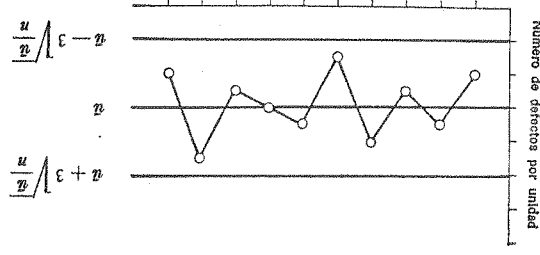


FIGURA 10.15. Gráfico de control del número total de defectos por unidad.

Si el valor medio de \bar{u} es conocido por especificaciones \bar{u} , las expresiones anteriores se transforman en las siguientes, donde n es el número de unidades que componen la muestra:

$$\begin{aligned} \text{--- LCS: } \bar{u} + 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}} \\ \text{--- Línea central: } \bar{u} \\ \text{--- LCI: } \bar{u} - 3\sqrt{\frac{\bar{u}}{n}} \end{aligned}$$

La aplicación más significativa del gráfico de control de número de defectos por unidad, en la fabricación de productos farmacéuticos y sanitarios, está relacionada con el control de unidades compuestas por varios componentes; etiquetar la ampolla, introducir a la vez que el prospecto en la caja, cerrar la caja y poner el número de lote y la caducidad, constituyendo la caja la unidad que se muestrean.

Antes de iniciarse una inspección por defectos, se debe disponer de una relación donde figuren perfectamente identificados y definidos cada uno de los defectos que son controlados, así como su clasificación. Según la Norma UNE 66-020-73, los defectos se clasifican en tres grupos, cuyas definiciones son las siguientes:

- *Defectos críticos*. Son la causa de que la unidad no sea útil para cumplir sus funciones. Pueden conducir a situaciones arriesgadas o inseguras para los individuos que utilizan el producto.
- *Defectos principales*. Reducen de forma notoria la utilidad del producto para cumplir sus funciones.
- *Defectos secundarios*. No reduce sensiblemente la utilidad del producto y no tiene un efecto apreciable sobre la utilización o funcionamiento de la unidad producida.

10.6. El proceso y las especificaciones

Se ha visto hasta ahora que los gráficos de control indican el estado del proceso, comparando las medidas de pequeñas muestras con unos límites llamados de control. Sin embargo, estos límites no dicen nada de las características del producto respecto a la tolerancia técnica o a las especificaciones, por ello se va a establecer una relación entre el estado del proceso (gráficos de control) y las tolerancias.

10.6.1. Capacidad de un proceso

La capacidad de un proceso es la medida de la reproductibilidad intrínseca del producto resultante de un proceso. La fórmula más ampliamente utilizada para conocer la capacidad de un proceso es $6\sigma'$, donde σ' es la desviación típica del proceso bajo control estadístico, es decir, sin cambios ni desviaciones estadísticas.

La capacidad de un proceso se calcula sin necesidad de conocer las tolerancias de un producto y permite cuantificar el grado de aptitud que tiene el proceso para fabricar los productos dentro de las tolerancias preestablecidas.

Los estudios de capacidad del proceso (miden la variación de las causas internas y verifican si esta variación es adecuada para fabricar dentro de las tolerancias) y los gráficos de control (comprueban que en el proceso sólo actúan causas internas, siendo capaces de detectar causas asignables) se realizan según el esquema que muestra la figura 10.16:

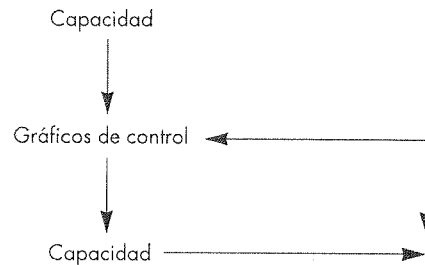


FIGURA 10.16. Relación entre los estudios de capacidad del proceso y los gráficos de control.

Si un proceso es capaz, su variación propia le permite obtener permanentemente piezas dentro de las tolerancias especificadas.

Antes de iniciar este tipo de estudios conviene cumplir una serie de requisitos relativos a:

- Elección de la variable.
- Tamaño de la muestra (n) y del número de subgrupos (k). En general, se recomienda que $100 \leq nk \leq 200$ y que $5 \leq n \leq 30$, pero estos valores dependen de las características del producto fabricado. En muchos casos existen normas establecidas que se deben seguir.
- Comprobación de todos los materiales, así como de la máquina.
- Prever que el proceso no se interrumpe antes de haber fabricado las muestras necesarias para el estudio de capacidad.
- Observar el proceso y estudiar las causas que produzcan mediciones anormales.

Hay que distinguir entre la capacidad de la máquina, o capacidad a corto plazo, y la del proceso, o capacidad a largo plazo.

A) Capacidad de la máquina

Se determina mediante técnicas que evalúan en períodos de tiempo cortos la variación producida principalmente por la máquina y el método. En ocasiones se confunde la capacidad de la máquina con las tolerancias del producto, cuando en realidad son conceptos absolutamente distintos. La capacidad es una característica de la máquina que no depende de las tolerancias del producto que se fijan en la etapa de diseño.

Existe, no obstante, un índice que relaciona las tolerancias del producto con la capacidad de la máquina y viene definido por C_m :

$$C_m = \frac{\text{Tolerancia superior} - \text{Tolerancia inferior}}{6\sigma'} \quad [10.5]$$

Cuando $C_m \geq 1,33$, se dice que la máquina es capaz. La desviación típica (σ') se puede estimar a partir de la desviación típica media ($\bar{\sigma}$) de los subgrupos (k) de tamaño (n) por la siguiente expresión:

$$\sigma' = \frac{\bar{\sigma}}{c_2} \quad [10.6]$$

o mediante el recorrido muestral por la expresión:

$$\sigma' = \frac{\bar{R}}{d_2} \quad [10.7]$$

donde \bar{R} es la media de los recorridos, y c_2 y d_2 son valores tabulados que dependen del tamaño de la muestra.

B) Capacidad del proceso

Se evalúa a lo largo del proceso la variación producida por la máquina, el material, el operario y el entorno. El método que se utiliza es el del gráfico de control.

Se seleccionan, en general, 10 muestras de tamaño 5, que no tienen por qué ser consecutivas; los datos obtenidos se representan en los gráficos de control (\bar{x}, R).

Si no hay falta de control, la capacidad del proceso se calcula mediante la desviación típica de las muestras (6σ) o mediante el recorrido medio de las 10 muestras ($6R/d_2$). Si los datos evidencian falta de control, se repite el ensayo, intentando eliminar las causas de variación externa o se puede aceptar el resultado como una aproximación de la capacidad del proceso. El índice de capacidad del proceso (C_p) para distribuciones normales se define como:

$$C_p = \frac{\text{Tolerancia superior} - \text{Tolerancia inferior}}{6\sigma}$$

[10.8]

10.7. Muestreo estadístico

Es materialmente imposible que un lote de cualquier material que entra en un laboratorio o de un producto obtenido en el mismo no tenga defectos. Para conocer el número de unidades defectuosas y poder decidir si se acepta o rechaza un lote, será preciso realizar un muestreo, operación que consiste en la recogida de un determinado número de muestras de una población para obtener información extrapolable al total de la población. Los tipos de población sobre los que preferentemente se aplica el muestreo, son los materiales que entran en el laboratorio (recipientes, tapones, materias primas, etc.), los productos en proceso y los productos terminados. Los datos necesarios para realizar un adecuado muestreo son los siguientes:

- Tamaño de la muestra.
- Número de muestras.
- Momento en el que se toman las muestras (por ejemplo, en proceso).
- Puntos o zonas de muestreo.

Los tipos de muestreo más característicos se indican a continuación:

A) Inspección del cien por cien

Es el método de la revisión total de todas las unidades. Es un procedimiento caro en el caso de lotes grandes, debido a que el control dura mucho tiempo y, además, puede haber muchos errores por cansancio del operador. Puede ser también un método absurdo en el caso de ensayos destructivos. No obstante, puede resultar necesario cuando no es destructivo, en el caso de defectos críticos en lotes reducidos (por ejemplo, implantes clínicos de marcapasos o válvulas cardíacas) o de defectos críticos en lotes grandes, como puede ser que una ampolla vaya llena o

vacía. En este último caso, se recurre a sistemas automáticos como son las células fotoeléctricas en la línea de llenado.

B) Inspección del diez por ciento

Consiste en tomar una muestra que resulte ser la décima parte del lote. Según que el número de unidades defectuosas que aparezca sea mayor o menor que el fijado, se aprueba o se rechaza el lote. Los inconvenientes de este método son los siguientes:

- No da una idea real de los defectos del lote.
- Puede ser una muestra pequeña para un defecto crítico y para defectos menores puede ser un número excesivo, todo lo cual depende mucho del tamaño del lote.

Supóngase, por ejemplo, que se inspeccionan 100 lotes que realmente tienen un 5% de unidades defectuosas (según una inspección del 100%) con los resultados reflejados en el cuadro 10.8 (tamaño de muestra de 100 unidades). Según esto, si se asigna un límite de defectos del 5%, se tendrían que rechazar 44 lotes, incluso habiendo puesto un límite del 10%, se hubieran tenido que rechazar 2 lotes, cuando el porcentaje real de defectuosos es sólo del 5% en todos los lotes.

C) Inspección para muestreo estadístico

La calidad del lote se estima a través de una muestra. El tamaño de la muestra dependerá de los siguientes factores:

- Máximo porcentaje de defectos admisible.
- Riesgo de error que se tolere.
- Garantía que nos ofrece el proveedor.
- Tamaño del lote.

Este método tiene ciertas ventajas sobre otros sistemas de muestreo:

- Menor coste.
- Según el riesgo de tomar decisiones equivocadas, puede elegirse el tipo de muestreo más adecuado.
- Puede establecerse un control sobre el proveedor.
- Reduce el cansancio en la inspección.
- Permite la inspección durante el proceso de fabricación y, por tanto, detectar anomalías en el momento de producirse.

CUADRO 10.8
Ejemplo de inspección del diez por ciento

Nº DE DEFECTOS/MUESTRA	Nº DE LOTES
0	1
1	3
2	7
3	10
4	17
5	18
6	16
7	13
8	7
9	5
10	1
11	1
12	1
13	0
14	0

Las condiciones para un correcto muestreo estadístico son las siguientes:

- Que el producto sea *homogéneo* (fabricación similar del producto: la misma máquina, el mismo producto, el mismo operario, etc.).
- Que la muestra sea *aleatoria* (las unidades representativas del lote han tenido la misma posibilidad de ser extraídas para formar parte de la muestra).

Si no pueden mezclarse todas las unidades del lote, se pueden seguir dos sistemas:

- Numerar los distintos recipientes y elegirlos por medio de un procedimiento aleatorio (por ejemplo, la última cifra de la columna de unas tablas logarítmicas)
- Hacer un reparto proporcional. Por ejemplo, en un lote de 10.000 frascos la muestra a extraer es de 100 frascos y las diferentes cajas contienen 1.200, 1.300, 1.500, 1.300, 1.600, 1.400 y 1.700. La repartición proporcional sería:

$$\frac{a}{1.200} = \frac{b}{1.300} = \frac{c}{1.500} = \frac{d}{1.300} = \frac{e}{1.600} = \frac{f}{1.400} = \frac{g}{1.700} = \frac{100}{10.000}$$

$$a = \frac{1.200 \times 100}{10.000} = 12; b = \frac{1.300 \times 100}{10.000} = 13; \text{etc.}$$

D) Tablas de muestreo

Estas tablas relacionan el tamaño de muestra con el número de unidades defectuosas, todo ello calculado por métodos estadísticos. Las tablas pueden ser por variables o por atributos. En las primeras, se miden y registran los valores que se controlan; en las tablas por atributos, sólo se registra si la característica que se inspecciona es correcta o defectuosa.

La nomenclatura abreviada que se maneja en las tablas es la siguiente: N es el número de unidades de un lote; n es el número de unidades de la muestra; Ac es el número de aceptación (unidades defectuosas), y Re es el número de rechazo (unidades defectuosas). El frecuentamiento se representa por la siguiente expresión:

$$Re = Ac + 1 \quad [10.9]$$

E) Plan de muestreo

De acuerdo con el tamaño del lote (N) se establece un determinado tamaño de muestra (n) y un número de aceptación (Ac). Lógicamente, al aumentar el tamaño de lote, aumenta el tamaño de la muestra. Como orientación puede servir la relación del cuadro 10.9.

En las normas *Military Standard* (MIL-STD), y en concreto en la MIL-STD-105-D, que se estudiará más adelante, está reflejado el número de unidades que deben ser inspeccionadas en cada lote y el criterio para su aceptabilidad, clasificando los planes de muestreo en simple, doble o múltiple. Con el primer caso, se extrae una muestra única del lote. En el segundo caso, la decisión de aceptar o rechazar es tomada después de retirar una o dos muestras. Finalmente, si la decisión se toma después de retirar más de dos muestras en forma sucesiva del mismo lote, se estaría ante el plan de muestreo múltiple.

CUADRO 10.9
Relación entre tamaño del lote y cantidad de muestra

TAMAÑO DEL LOTE (Unidades)	TAMAÑO DE LA MUESTRA (Unidades)
50	8
100	20
500	50
1.000	80
3.000	125
15.000	315
50.000	500
20.000	800

F) Probabilidad de aceptación de un lote (Pa)

La probabilidad de aceptación de un lote (P_a) de N unidades que contenga un porcentaje conocido de unidades defectuosas y al que se le aplica un plan de muestreo n - Ac , indica que de cada cien veces que este mismo lote se presenta a inspección, se aceptará P_a veces.

Esto se puede comprender mejor con un ejemplo. Supóngase que un proveedor envía lotes con un 5% de unidades defectuosas y considérese un plan de muestreo donde $n = 100$, y $Ac = 7$. La inspección resulta ser:

Ninguna unidad defectuosa en la muestra	0 lotes
Con 1 unidad defectuosa en la muestra	4 lotes
Con 2 unidades defectuosas en la muestra	8 lotes
Con 3 unidades defectuosas en la muestra	9 lotes
Con 4 unidades defectuosas en la muestra	17 lotes
Con 5 unidades defectuosas en la muestra	20 lotes
Con 6 unidades defectuosas en la muestra	13 lotes
Con 7 unidades defectuosas en la muestra	14 lotes
Con más de 7 unidades defectuosas en la muestra	15 lotes

Con lo cual resulta que de cada 100 lotes que se reciben con un 5% de defectuosos y con un límite de aceptación $Ac = 07$, sólo se aceptan 85 lotes.

Para establecer criterios de aceptación y rechazo de lotes de materiales y productos, se pueden construir curvas que relacionen la probabilidad de aceptación de un lote (P_a) con el número de unidades defectuosas (P) utilizando un determinado plan de muestreo. Estas curvas reciben el nombre de curvas características de operación (CCO) y se encuentran publicadas en la norma *Military Standard*. Su uso es de gran utilidad para controlar a los proveedores.

Si se supone que se inspeccionan lotes con distintos porcentajes reales de unidades defectuosas y se aplica un plan $n = 100$ y $Ac = 7$, la curva característica correspondiente, se refleja en la figura 10.17.

Los valores Pa - P que han servido para representar la curva, se indican en el cuadro 10.10.

Una vez establecido el plan de muestreo y la curva característica de operación correspondiente, es posible conocer la probabilidad de aceptar un lote con un porcentaje de defectos determinado. Por ejemplo, si se fija un plan de muestreo donde $n = 100$ y $Ac = 7$, para un lote de 1.000 unidades del que no se conoce el porcentaje real de defectuosos, debería procederse de la forma siguiente: hay que hallar la curva característica de operación para este plan de muestreo (supóngase que se corresponde con la de la figura 10.17) e interpolarse en ella el porcentaje defectuoso que se considere tolerable. Si se fija en un 11%, se ve que la probabilidad de aceptación para el lote así considerado sería del 14%, lo que quiere decir que de cada 100 veces que se inspeccionase sería rechazado 86 veces.

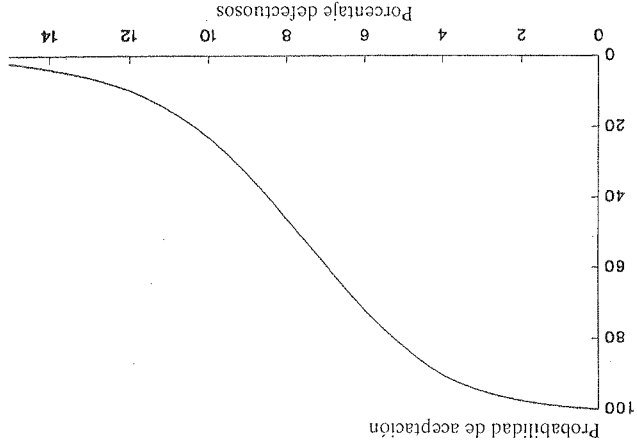


FIGURA 10.17. Curva característica de operación para un plan $n = 100$ y $Ac = 7$.

CUADRO 10.10
Valores utilizados para construir la curva de la figura 10.16

PORCENTAJE DEFECTUOSOS REAL	P_a
3	98
5	85
7	60
9	32
11	14
13	5
15	2

G) Nivel de calidad aceptable y calidad límite

El nivel de calidad aceptable (NCA) es el porcentaje mínimo de unidades defectuosas que se admite como promedio de los porcentajes defectuosos de todos los lotes que se reciben de un proveedor o se produzcan en la fábrica. Este valor equivale al de calidad media.

Este concepto también se puede definir como el porcentaje de unidades defectuosas que contaría con una alta probabilidad de ser aceptado, normalmente el 95% de probabilidad. El NCA corresponde al AQL (*Acceptable Quality Level*) de la bibliografía anglosajona. La calidad límite (CL) es el máximo porcentaje de unidades defectuosas que pueden admitirse en un lote determinado. En la terminología inglesa es conocido como RQL (*Rejectable Quality Level*).

H) Probabilidad de rechazo

La probabilidad de rechazo es el riesgo que corre el proveedor de que su lote sea rechazado. Se le suele denominar α (alfa) y es igual a $100 - Pa$. Se corresponde con la probabilidad de que un lote de buena calidad sea rechazado, por eso se le denomina, en general, “riesgo del productor”.

La situación contraria sería el riesgo de aprobar un lote de mala calidad, con un porcentaje de unidades defectuosas en el nivel de calidad límite. A esta situación se le denomina β (beta), y normalmente se le suele dar un valor del 10%. Es conocida también como la probabilidad de aceptación de un lote de mala calidad o “riesgo del consumidor”.

Si se tiene una curva característica como la reflejada en la figura 10.18 al inspeccionar un lote con un 1,5% de unidades defectuosas, existe una probabilidad del 95% de que sea aceptado, el valor α será del 5%. Lotes con valores inferiores al NCA tendrán todavía una mayor probabilidad de ser aceptados y el riesgo del productor será inferior al 5%. En la figura 10.18 el valor α estaría comprendido entre la línea continua de nivel de calidad aceptable y el valor 100% de probabilidad de aceptación.

Si el lote inspeccionado presenta un porcentaje de unidades defectuosas del 8%, el valor β , probabilidad de aceptación o riesgo del consumidor, es sólo del 10%. Con mayor número de unidades defectuosas disminuye la probabilidad de aceptación y llegará un momento en el que se rechacen el 100% de los lotes. En la figura 10.18, el valor β estaría entre la línea discontinua de calidad límite y el eje de abscisas.

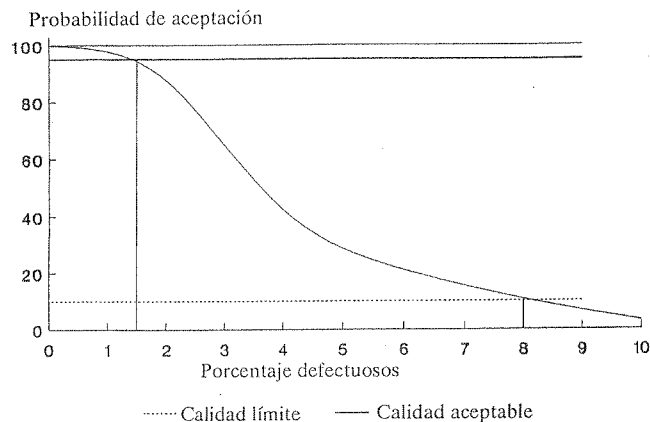


FIGURA 10.18. Curva característica para un NCA del 1,5%.

10.7.1. Norma MIL-STD-105-D

Esta norma está basada en la interpretación de las curvas características de operación y trata de establecer planes de muestreo y procedimientos de aceptación por atributos.

Para aplicar la norma es preciso disponer de los siguientes datos:

- Clasificación de defectos en críticos, principales y secundarios.
- Nivel de calidad aceptable.
- Niveles de inspección (especiales y generales).
- Clases de muestreo (simple, doble y múltiple).
- Planes de muestreo con diferentes clases para inspección reducida, normal o rigurosa.

Su campo de aplicación en la industria farmacéutica se extiende fundamentalmente a materiales de partida, productos en proceso y productos terminados, aunque puede aplicarse también a otras actividades distintas, como son datos y registros o procedimientos administrativos.

A) Clasificación de defectos

Como ya se indicó antes, los defectos que pueden aparecer en las unidades que constituyen la muestra objeto de ensayo se pueden clasificar en críticos, principales y secundarios.

- *Defecto crítico.* Es aquel que implica riesgo para el consumidor, para el operario o para el equipo de producción. Como ejemplo, serviría la presencia de una etiqueta equivocada en un frasco de una especialidad farmacéutica.
- *Defecto principal.* Es aquel que, sin ser crítico, puede ocasionar un fallo en el equipo de producción o reducir sensiblemente la utilidad prevista de un producto. Un ejemplo sería la impresión de un número de lotes ilegible o la presencia de ampollas o comprimidos rotos.
- *Defecto secundario.* Es aquel que no reduce sustancialmente la utilidad del producto y afecta sólo a lo accesorio. Así, una ligera suciedad en la etiqueta o en la caja o un número de lote borroso pero legible serían ejemplos de este tipo de defectos.

B) Selección del NCA

Como ya se sabe, el NCA será el número máximo de defectos por cada 100 unidades que puede considerarse admisible como una media del proceso. En la prác-

tica, es un valor intermedio entre la calidad deseada por el cliente y la ofrecida por el proveedor.

Los factores más importantes que influyen en la elección del NCA son:

- *Tipo de defecto.* Un defecto crítico tendrá un NCA menor que un defecto secundario.
- *Coste de la inspección.* Un NCA pequeño implica un muestreo cuantioso que en muchas ocasiones resulta impracticable.
- *Reclamaciones de clientes.* Pueden justificar un NCA menor.
- *Comportamiento del proveedor.* Si la calidad del producto se mantiene y no se rechazan lotes durante largos periodos de tiempo, podrá aumentarse el NCA.

La pauta más seguida en los muestreos consiste en asignar un valor de NCA por cada grupo de defectos que se considere, aunque pueden seguirse otros criterios; utilizar un solo NCA para todo el conjunto de defectos, dar un valor NCA por cada defecto que aparezca o dar valores acumulativos para los diferentes tipos de defectos.

C) *Criterios para la selección del tipo de inspección*

Cuando se va a controlar por primera vez un lote de un material o un producto, sería conveniente utilizar las tablas para inspección normal, salvo que se desconfíe del proveedor o que el producto sea tan importante que se justifique el uso de las tablas para inspección rigurosa.

Se pasará de la inspección normal a la rigurosa cuando se hayan rechazado de 2 a 3 lotes sucesivos, y de inspección la rigurosa a la normal cuando se hayan aprobado cinco lotes consecutivos. Se podría cambiar de una inspección normal a una reducida cuando sistemáticamente se mantiene la calidad del material o producto, por ejemplo cuando se han aprobado 10 lotes consecutivos después de superar la inspección normal.

D) *Planes de muestreo según MIL-STD-105-D*

En el plan de muestreo simple, se da un solo tamaño de muestra, una sola cifra de aceptación y una sola cifra de rechazo.

En el plan de muestreo doble, se dan dos tamaños de muestra, dos límites de aceptación y dos límites de rechazo. Si después de la inspección del primer muestreo, la cifra de unidades defectuosas es mayor que el primer límite de aceptación y menor que el primer límite de rechazo, se realiza un segundo muestreo, utilizando entonces los otros límites de aceptación y rechazo.

Defectos			Aceptación (Ac)		Rechazo (Re)	
Críticos (NCA = 0,015)			0		1	
Principales (NCA = 0,65)			14		15	
Secundarios (NCA = 2,50)			21		22	

Supongamos que se recibe de un proveedor 10 bidones con 100.000 cápsulas de gelatina vacías, siendo el total del lote recibido de 1.000.000 de cápsulas. Si se examina la tabla maestra de inspección (cuadro 10.11) y se decide utilizar el nivel de inspección general de la columna II, se ve que por el tamaño de lote recibido corresponde la letra Q.

Si se desea efectuar un muestreo simple para inspección normal, se consulta la tabla maestra correspondiente (figura 10.19) y se observa que a la letra Q le corresponde un tamaño de muestra de 1.250 unidades a retirar del lote recibido.

Se plantea ahora un primer problema: ¿se usan los 10 bidones para sacar al azar 1.250 cápsulas? Esta posibilidad no es correcta, ya que en el caso de devoción al proveedor es preferible mantener el mayor número de bidones intactos. Lo normal es aplicar la tabla maestra de inspección (cuadro 10.11) para 10 bidones: la letra B es la que corresponde a este tamaño de lote. En la tabla maestra para muestreo simple e inspección normal (figura 10.19) a la letra B se le asigna un tamaño de muestra de 3 unidades (bidones). Esto significa que deben extraerse muestras de 417 cápsulas (1.250/3) de cada uno de los 3 bidones elegidos al azar.

Se seleccionan ahora el NCA para cada grupo de defectos y en la figura 10.19 estarán reflejados los valores de aceptación (Ac) y rechazo (Re). Así, se obtiene lo siguiente:

E) *Ejemplo de aplicación de las tablas MIL-STD-105-D*

En el plan de muestreo múltiple, se dan siete tamaños de muestra, siete números de aceptación y siete números de rechazo. Si después de la primera inspección, el número de unidades defectuosas presenta un valor intermedio entre el número de aceptación y el de rechazo, no se toma ninguna decisión y se hace un segundo muestreo. Se suman los números de unidades defectuosas y si el total resulta un valor intermedio entre los límites correspondientes a este muestreo, no se toma ninguna decisión y se continúa de la misma manera hasta la muestra séptima. Si en cualquier caso de los muestreos el resultado de defectuosos es igual o menor que el número correspondiente de aceptación, el lote se aprueba, y se rechaza si el resultado es igual o mayor que el número correspondiente de rechazo.

CUADRO 10.11
Tabla maestra de inspección

TAMAÑO DEL LOTE DE PARTIDA	NIVELES DE INSPECCIÓN ESPECIALES				NIVELES DE INSPECCIÓN GENERALES		
	S-1	S-2	S-3	S-4	I	II	III
2 a 8	A	A	A	A	A	A	B
9 a 15	A	A	A	A	A	B	C
16 a 25	A	A	B	B	B	C	D
26 a 50	A	B	B	C	C	D	E
51 a 90	B	B	C	C	C	E	F
91 a 150	B	B	C	D	D	F	G
151 a 280	B	C	D	E	E	G	H
281 a 500	B	C	D	E	F	H	J
501 a 1.200	C	C	E	F	G	J	K
1.201 a 3.200	C	D	E	G	H	K	L
3.201 a 10.000	C	D	F	G	J	L	M
10.001 a 35.000	C	D	F	H	K	M	N
35.001 a 150.000	D	E	G	J	L	N	P
150.001 a 500.000	D	E	G	J	M	P	Q
a partir de 500.001	D	E	H	K	N	Q	R

En la figura 10.19 se observa que para el NCA 0,015 (defectos críticos) el único tamaño de muestra es 800, lo cual quiere decir que no serán necesarias las 1.250 cápsulas, sino que bastará con 800/3 cápsulas de cada uno de los tres bidones. Si aparece una cápsula defectuosa, el lote será rechazado.

Para defectos principales, será necesario extraer 1.250/3 cápsulas de cada uno de los tres bidones, y si se encuentran 15 cápsulas defectuosas, el lote será rechazado.

Por último, para defectos secundarios, bastará con extraer 500/3 cápsulas de cada uno de los tres bidones. Con 22 cápsulas defectuosas el lote será rechazado.

10.8. Validación de procesos: concepto

La validación forma parte del sistema de garantía de calidad y permite asegurar, por una parte, la fiabilidad y reproducibilidad de cualquier proceso, procedimiento, equipo y metodología empleados en la fabricación y control de un medicamento, y por otra parte, la obtención de la calidad definida para ese medicamento.

La definición de la calidad de un medicamento se hace a diferentes niveles: investigación, desarrollo, producción y control de producto acabado.

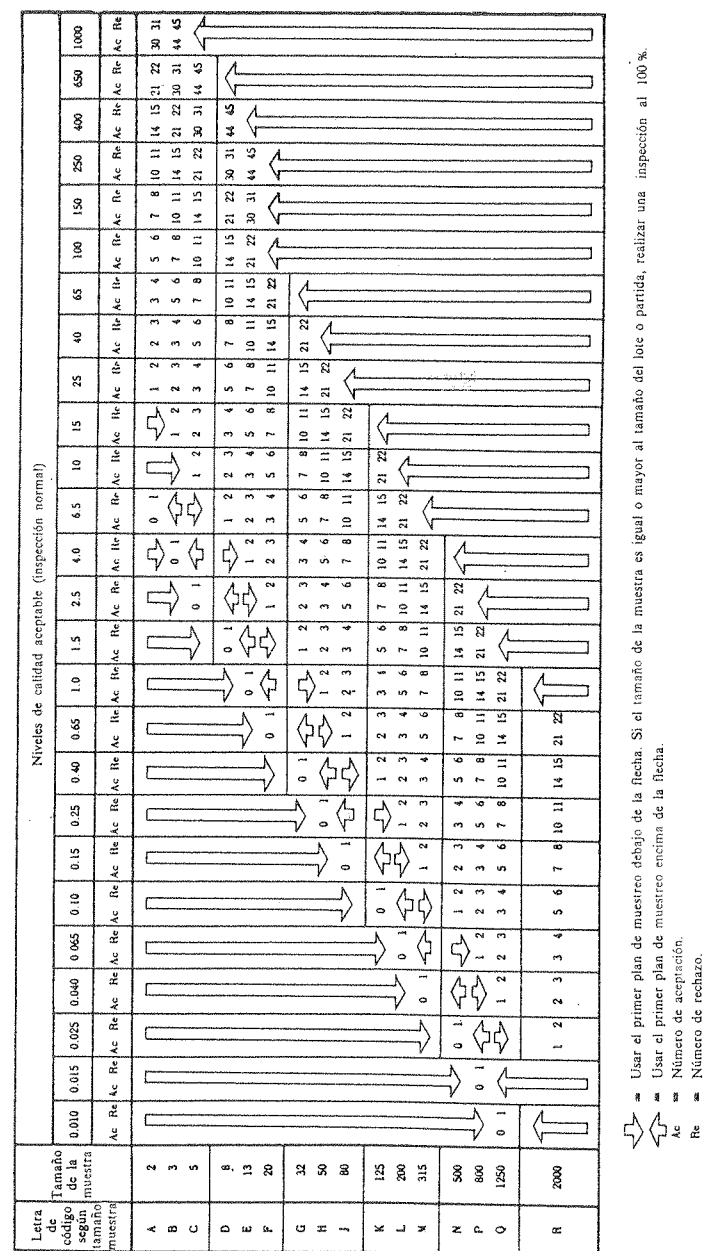


FIGURA 10.19. Plan de muestreo simple para inspección normal.

A la obtención de la calidad de un producto se contribuye con la validación de los métodos, sistemas y tecnologías que intervienen en el proceso de fabricación y control. Cuando se habla de validación, es frecuente emplear los términos validación y cualificación de forma indistinta. Sin embargo, conceptualmente son diferentes puesto que cualificar es dotar de cualidades o características a técnicas, maquinaria, aparatos, etc., mientras que validar es comprobar y certificar que un método, proceso o sistema cumple aquello para lo que está cualificado. Del propio concepto de validar se deduce que la cualificación es un requisito de la propia validación.

La definición de la validación de procesos que se da en las NCF es "obtención de pruebas, con arreglo a las normas de correcta fabricación, de que cualquier procedimiento, proceso, equipo, material, actividad o sistema produce el resultado previsto".

Verificar el cumplimiento de estas consideraciones antes de que se comercialice el producto constituye la *validación prospectiva* y la garantía constatada a través de los datos aportados por los controles analíticos y de proceso de un producto comercializado, la *validación retrospectiva*.

10.8.1. Validación prospectiva

La validación prospectiva es el establecimiento documentado de la evidencia de que un sistema hace lo que debe hacer basándose en un protocolo preestablecido. La validación prospectiva de un proceso de fabricación significa controlar el proceso de fabricación con un mayor número de muestras y ensayos de los productos, en cada una de las operaciones consideradas como fundamentales o críticas en el proceso.

- Especificaciones de los productos.
- Cualificación de los equipos.
- Validación de los procesos.
- Interpretación de los resultados.

10.8.2. Validación retrospectiva

Este tipo de validación se efectúa en productos que se encuentran en el mercado sin tener validados los procesos de fabricación. Se realiza mediante una valoración crítica de los datos analíticos, de los controles en proceso y de los informes aportados durante la fabricación, apoyada en un tratamiento estadístico. Estos estudios de validación *a posteriori* pueden proporcionar la seguridad de que los lotes anteriormente fabricados eran de calidad aceptable.

10.8.3. Reválidación

En general, mientras no varíen las condiciones y los parámetros controlados, el sistema o método continúa validado. La introducción de un cambio que pueda afectar al proceso establecido en la validación obliga a realizar una reválidación total o parcial de dicho proceso. Entre los motivos que exigen la reválidación se encuentran:

- Cambios importantes en la composición, tamaño del lote etc.
- Modificaciones en las características de los materiales de partida, como granulometría, tipo de cristalización.
- Utilización de nuevos equipos o instalaciones.
- Modificaciones en los procesos de fabricación o en las técnicas analíticas.

10.8.4. Documentación

Un protocolo de validación tiene que adjuntar la documentación correspondiente a los siguientes apartados:

- Proceso de validación (analítico, fabricación, instalaciones, etc.).
- Partes críticas del proceso.
- Parámetros que se van a comprobar.
- Número de pruebas que hay que realizar durante la validación.
- Fecha de inicio y final de la validación.
- Responsabilidad.

10.9. Validación de procesos de producción

La validación de cualquier proceso de producción debe cumplir tres requisitos básicos:

- *Garantía de calidad.* La validación contribuye a garantizar la calidad (del equipo, procedimiento, material, actividad o sistema que intervienga en la fabricación de un producto) y asegurar el mantenimiento de las propiedades de calidad del producto final.
- *Demostración.* La validación de un proceso ha de permitir demostrar con un alto grado de seguridad la fiabilidad y la reproducibilidad del proceso y todo lo implicado en él.
- *Documentación.* La validación de un proceso de producción debe estar debidamente documentada gracias a los datos obtenidos en las pruebas realizadas en función del protocolo de validación previamente establecido.

Según esto, la validación de procesos de producción se sitúa dentro de un sistema de garantía de la calidad, y, por lo tanto, el asunto se debe abordar en el contexto del problema de la calidad. Para un correcto planteamiento del trabajo, la validación de la producción ha de tener en cuenta no sólo todos los factores que influyen directa o indirectamente en los atributos de calidad del producto acabado, sino también todos los elementos surgidos en etapas anteriores a la de producción, como por ejemplo en la fase de desarrollo galénico de un producto o proceso, en la cual se deben detectar los factores que puedan tener un efecto directo o indirecto sobre el producto final y si alguno de ellos es o no significativo.

La validación debe también llevarse a cabo cuando se adopte:

- Una nueva fórmula de fabricación.
- Un nuevo método de preparación.
- Una modificación importante del proceso de fabricación (cambio en el equipo o en los materiales) siempre que tenga una incidencia directa o indirecta en la calidad final del producto.

Aunque la validación es un proceso siempre incluido en el contexto de la consecución de la calidad, su aplicación a la producción de formas no estériles se diferencia, en parte, de la adoptada en el caso de formas estériles.

Ello es debido a la característica fundamental de las formas estériles: la esterilidad, ha de garantizarse con el máximo de seguridad, teniendo en cuenta la imposibilidad de verificar la misma en todas las unidades del producto acabado. Por esta razón tiene que aplicarse de forma rigurosa una serie de normas con respecto a toda la producción y con especial referencia a la fase de esterilización, normas que están publicadas y que proporcionan indicaciones detalladas sobre las modalidades de trabajo y sobre las variables críticas del proceso que se deben mantener bajo control. La aplicación rigurosa de dichas normas permitirá validar el proceso de producción de formas estériles.

Las formas no estériles, sin embargo, no presentan una característica única y específica de elevado valor crítico, sino que tienen atributos de calidad variados y características distintas según el tipo de producto. Además, el proceso de producción implica la utilización de diferentes tipos de instalaciones cuyo funcionamiento resulta, en ocasiones, difícilmente estandarizable.

En general, la relativamente menor importancia de atributos de calidad críticos en las formas no estériles con relación a las estériles y la dificultad de identificar una sola fase operativa crítica, siempre en términos relativos, explican la ausencia de normas específicas para la ejecución de la validación de estos procesos.

Para llevar a cabo la validación de la producción de formas farmacéuticas, se deben desarrollar los siguientes puntos, de los cuales ha de quedar constancia en el protocolo de validación que se irá redactando a medida que se va desarrollando el proceso:

- *Objetivo.* Es asegurar que el proceso de fabricación, o la fase concreta que se esté validando, realizado de acuerdo a su correspondiente procedimiento de elaboración, es capaz de cumplir de forma consistente y repetitiva las especificaciones establecidas. En el protocolo de validación se ofrecerá una breve descripción de la fase operativa y de su significado.
- *Descripción del producto o proceso.* Se indica la fórmula del producto para dar lugar al lote estándar, detallando el contenido de todos los productos que intervienen: materias primas, productos intermedios, productos terminados y materiales de acondicionamiento. Debe adjuntarse o hacerse referencia, además, al protocolo de fabricación propuesto, así como a las monografías analíticas utilizadas en la valoración de materias primas, productos a granel o intermedios, productos terminados y materiales de acondicionamiento.
- *Equipos utilizados y cualificación de los mismos.* Se indican los equipos fundamentales necesarios para la ejecución de la fase operativa en examen, debiéndose adjuntar a esto, o haciéndose mención al expediente de validación de los equipos en el cual se habrá verificado el perfecto y reproducible funcionamiento de los mismos. Se deben detallar las variables operativas más significativas del proceso, que se refieren tanto a los parámetros de funcionamiento de los equipos (cualificación) como a las distintas modalidades de ejecución de las operaciones y a las condiciones adoptadas en la fase operativa. También se han de considerar los parámetros de control que se refieren a la medida de las características del producto en la fase operativa de que se trate y que pueden ser químicos, físicos y tecnológicos, biofarmacéuticos y microbiológicos.
- *Ensayos.* En el protocolo de validación se deberán describir los ensayos que hay que realizar tanto en lo que se refiere al proceso como al producto terminado. Dentro de cada uno de los ensayos deberá quedar perfectamente especificado su objetivo, el procedimiento de realización, en forma muy detallada, indicando el tipo de muestreo necesario, así como el tratamiento estadístico, si procede, y los criterios de aceptación que se van a emplear y en función de los cuales se va a juzgar la idoneidad o no del resultado obtenido.

Sobre la base de lo expuesto para el desarrollo de la validación de los procesos de producción, se presentará un análisis detallado del proceso, evidenciando las posibles variables operativas y los parámetros de control, así como los criterios fundamentales en los que basar un juicio crítico y, consiguientemente, identificar las modalidades experimentales para la validación de la fase en sí y, por lo tanto, de la totalidad del proceso.

10.9.1. Formas farmacéuticas no estériles

Las formas farmacéuticas no estériles se han subdividido tanto en función de su estado físico (sólido, líquido y semisólido) como del proceso de producción apli-

cado a las mismas, teniendo en cuenta que, en algunos casos, a una misma forma farmacéutica corresponde más de un proceso de producción (por ejemplo, comprimidos).

A) *Formas farmacéuticas sólidas*

Las formas farmacéuticas sólidas que se exponen en este capítulo han sido seleccionadas considerando su gran difusión y teniendo en cuenta los múltiples procesos de producción que se pueden realizar para su obtención.

Antes de pasar a examinar en detalle las distintas fases de producción de cada forma farmacéutica de este grupo, se comentará el acondicionamiento primario, por ser este un proceso común a todas ellas. Para este tipo de acondicionamiento se necesitará una máquina de emblistar que será debidamente cualificada realizando una serie de pruebas en ella para garantizar que cumple las especificaciones establecidas. Las pruebas hay que realizarlas para el producto en concreto que se está validando, ya que éste tendrá un formato y unas características especiales. En general, dichas pruebas son las siguientes: comprobación de la correcta formación de los alveolos, llenado correcto de los *blisters*, impresión correcta de los datos de lote y caducidad, cierre perfecto y troquelado. Hay que comprobar también que la temperatura a que se realiza dicha fase no produce degradación química o alteración de los caracteres organolépticos del principio activo.

1. Comprimidos sencillos

El proceso de producción que lleva a la obtención de comprimidos puede realizarse según distintos métodos:

- Granulación por vía húmeda.
- Granulación por vía seca.
- Compresión directa.

Granulación por vía húmeda

Las fases operativas de este proceso son las siguientes:

— *Pulverización*. Esta fase, que no siempre es necesaria, tiene por objeto reducir el tamaño granulométrico del producto acabado. Se utilizan para ello molinos cónicos o tecnológicos del producto acabado. Se utilizan para ello molinos y micronizadores que se deben cualificar previamente verificando la luz neta de malla, la velocidad de la máquina y la velocidad de alimentación del pro-

ducto. El parámetro de control fundamental es el tamaño granulométrico después de la pulverización y, eventualmente, y derivados de ello, la superficie específica, el perfil térmico y la valoración química.

— *Tamización*. Tiene como objetivo la obtención de un polvo con tamaño granulométrico adecuado, para lo que se utilizan tamices vibratorios en los que hay que verificar la luz de malla, la velocidad de la máquina y la intensidad de la vibración. Las variables operativas son la luz de malla, la velocidad de la máquina, la intensidad de la vibración y la velocidad de alimentación del polvo. El parámetro de control más significativo es el tamaño granulométrico.

— *Mezcla*. El objetivo es conseguir una homogeneización del producto previa a la granulación. La maquinaria utilizada es un mezclador de polvos en el que se verifica su capacidad útil y su velocidad. Las variables operativas son el tiempo de mezcla, la velocidad de mezcla y la carga del mezclador. El parámetro de control a objetivar es la uniformidad de distribución del principio activo en la mezcla.

Esta fase sólo puede considerarse crítica y necesitada de validación en caso de formulaciones con bajo contenido porcentual de principio activo, puesto que las fases siguientes producen una ulterior mezcla de los componentes, que, generalmente, es más que suficiente.

— *Preparación del líquido aglutinante*. El objetivo es la disolución o dispersión de un agente aglutinante en un solvente adecuado. Cuando el líquido granulante es un solo componente, por ejemplo agua, esta fase se omite. La maquinaria empleada es un reactor provisto de un sistema de agitación y, eventualmente, de un sistema de calefacción. En el reactor se deben verificar su capacidad, las características del agitador y del sistema de calentamiento. Las variables operativas que hay que considerar son la velocidad de agitación, el tiempo de agitación, la temperatura del líquido y el tiempo de conservación antes de la utilización. Los parámetros de control son las características organolépticas (aspecto, color, transparencia), la viscosidad, el Ph y la carga microbiana.

Por regla general, esta fase no requiere una validación específica, puesto que se pueden aplicar condiciones suficientemente estandarizadas; no obstante, entre las variables operativas puede tener valor crítico el tiempo de conservación.

— *Humedación*. El objetivo es la obtención de una masa adecuada a partir de la mezcla de polvos por adición de líquido aglutinante, para lo cual se utilizan mezcladores y granuladores que se pueden diferenciar sobre la base de sus características de funcionamiento en:

- Granuladores tradicionales.
- Granuladores rápidos.
- Granuladores de lecho fluido.

El equipo se cualifica verificando y documentando acerca de las características de funcionamiento de la máquina, sobre todo de la velocidad del sistema de granulación.

Con respecto a las variables operativas hay que distinguir:

- En el caso de granuladores tradicionales y rápidos: el tiempo de adición de líquido aglutinante, la temperatura del polvo y la velocidad del granulador.
- En el caso de granuladores de lecho fluido: la temperatura y el caudal de aire a la entrada y a la salida, la presión del aire de atomización, la temperatura del polvo, la velocidad de adición del líquido aglomerante y el tiempo que tardan en saturarse los filtros.

Los parámetros de control son las características organolépticas del granulado, la medida del esfuerzo mecánico del sistema de granulación, las características granulométricas y reológicas del granulado seco y tamizado y la carga microbiana.

En esta etapa todas las variables enumeradas pueden asumir un valor crítico y se seleccionan en función de las características específicas establecidas para el granulado y del tipo de máquina utilizada.

- *Extrusión.* El objetivo es la fragmentación de la masa humectada. Esta fase sólo es necesaria en el caso de emplear granuladores tradicionales. La maquinaria utilizada son tamizadores oscilantes o rotatorios que se cualifican verificando y documentando acerca de las características dimensionales de la malla y de la velocidad de la máquina.

Las variables operativas son la luz neta de malla, la velocidad de la máquina y la velocidad de alimentación de la masa humectada. Los parámetros de control son las características organolépticas del granulado obtenido. Esta no es una fase crítica que requiera una validación específica, siempre que se hayan preestablecido las características dimensionales de la malla.

- *Secado.* El objetivo es eliminar el solvente utilizado en la preparación del líquido aglutinante. La maquinaria utilizada son secadores de polvo de los que hay dos tipos fundamentales:

- De lecho estático
- De lecho fluido.

Para cualificar la maquinaria hay que verificar las características dimensionales y de funcionamiento, las características del sistema de calentamiento y del vacío y las características del sistema de tratamiento de aire. Las variables operativas son, en el caso de secadores estáticos, la temperatura y el caudal del aire de secado, el tiempo de secado y la cantidad de carga, y en el caso de secadores de lecho fluido, la temperatura del aire a la entrada y a la salida, el cau-

dal de aire a la entrada, el tiempo de secado, la temperatura del producto, el tiempo de saturación de los filtros y la cantidad de carga. Los parámetros de control son la humedad residual o los solventes orgánicos residuales, la valoración del principio activo y los productos de degradación y, en función de las especificaciones del producto, puede ser necesario el perfil térmico.

Esta es una fase crítica dentro del proceso, puesto que los solventes residuales pueden afectar a las características tecnológicas y de estabilidad del producto acabado por lo que hay que controlar sobre todo la temperatura y el tiempo de secado.

- *Tamización en seco.* El objetivo es hacer uniforme el tamaño granulométrico del granulado seco. Todo lo relativo a esta operación ha quedado expuesto anteriormente. Esta fase tiene valor crítico, puesto que la operación de tamización contribuye a determinar las características tecnológicas del granulado, que a su vez afectan a las fases posteriores. Entre las variables en juego, la luz neta del tamiz es la que se puede considerar como crítica, de manera que si se ha establecido el valor y se ha optimizado el proceso, no es necesaria una validación específica.
- *Mezclado final.* El objetivo es homogeneizar la mezcla tras la adición de los componentes añadidos en seco, habitualmente el lubricante. La variable crítica en esta fase es la homogeneidad de distribución del principio activo y el lubricante.
- *Compresión.* El objetivo es obtener comprimidos conformes con las especificaciones establecidas. Las máquinas de comprimir que se utilizan deben ser verificadas previamente en lo relativo a su funcionamiento y a las características de sus matrices. Las variables operativas son la velocidad de trabajo, la velocidad de alimentación de la mezcla de polvo y la fuerza de compresión aplicada. Los parámetros de control son los siguientes:

- En la máquina: los niveles de presión medidos.
- En los comprimidos obtenidos: la uniformidad de peso, espesor y contenido, la friabilidad, la resistencia a la fractura, el tiempo de disgregación, la velocidad de disolución, la humedad residual y la carga microbiana.

Es la fase más importante, por ser la que origina directamente el producto acabado. Entre las variables operativas de esta fase, la velocidad de la máquina es la que reviste generalmente mayor importancia práctica.

Granulación por vía seca

Las fases que se llevan a cabo, por orden de elaboración, son la pulverización (opcional), la tamización, la mezcla, la compactación, la tamización, la mezcla final

y la compresión. La mayoría de estas fases operativas son idénticas a las del proceso por vía húmeda, por lo que sólo se hará alusión a la fase de compactación o precompresión.

El objetivo de esta fase es conseguir, a partir de una mezcla de polvos, un gránulo apto para la compresión. Con este fin, se utilizan, o bien un compactador de polvos, o bien una máquina de comprimir convenientemente equipada. En el caso de usar un compactador, hay que verificar sus características de funcionamiento y las características dimensionales de los tamices. Si se emplea una máquina de comprimir, se verificarán sus características de funcionamiento, la velocidad de la máquina y las características de las matrices. Las variables operativas son, en el compactador, la velocidad de alimentación, la presión aplicada y la luz neta del tamiz, y en la máquina de comprimir, la velocidad de la máquina, la velocidad de alimentación y la presión.

Los parámetros de control son, en el compactador, las características tecnológicas del gránulado obtenido, sobre todo su tamaño granulométrico y en la máquina de comprimir, principalmente la dureza del compactado.

Compresión directa

Las fases operativas que tienen lugar son las siguientes: pulverización (opcional), tamización, mezcla y compresión. Todas estas fases han sido examinadas anteriormente por lo que sólo cabe destacar que las características del polvo (tamaño granulométrico, densidad, propiedades reológicas...) asumen un valor crítico.

2. Comprimitos recubiertos

El recubrimiento de los comprimitos se puede efectuar por diversos métodos. Aquí se considerarán el recubrimiento con película y el recubrimiento con capas de jarabe (grageado):

Recubrimiento con película

Este proceso puede constar de cuatro fases operativas:

— *Preparación del barniz*. El objetivo de esta fase es preparar soluciones o suspensiones que se aplicarán a los núcleos (elaboradas tal y como queda especificado en el apartado correspondiente a la preparación del líquido aglutinante en la fabricación de comprimitos sencillos), disolviendo o suspendiendo una sustancia filimógena en un solvente adecuado; para ello se utiliza un reactor provisto de un sistema de agitación y, si fuera necesario, de calefacción.

ción. La maquinaria deberá estar debidamente cualificada: se verificarán las características del reactor, las del agitador y, si lo hubiere, las del calefactor. Las variables operativas con que hay que contar son la velocidad de agitación, el tiempo de agitación, la temperatura del barniz y el tiempo de conservación antes de su utilización.

Los parámetros de control son las características organolépticas, el aspecto microscópico, la viscosidad, el pH, la velocidad de sedimentación y la carga microbiana.

— *Homogeneización del barniz*. El objetivo de esta fase es proporcionar una dispersión fina de las sustancias en suspensión, por lo que no es necesario realizarla en todas las formulaciones.

Para llevarla a cabo, se utilizan homogeneizadores de válvula, molinos coloidales, etc., en los cuales debe verificarse que su funcionamiento sea correcto y reproducible. Las variables operativas y los parámetros de control son similares a los de la fase anterior.

— *Recubrimiento con película*. El objetivo es proporcionar a los núcleos una cubierta que modifique sus propiedades tanto organolépticas como biofarmacéuticas. Se emplean bombos de grageado de diversos tipos y el barniz se puede aplicar en flujo continuo o por pulverización mediante pistola neumática. Siempre está presente un sistema de insuflación de aire termostaticado y un sistema de aspiración de aire.

En esta fase se deberán cualificar tanto el bombo como la bomba de alimentación del barniz y el sistema de insuflación de aire. Las variables operativas con las que se va a trabajar son la carga del grageador, la velocidad de giro, las dimensiones, la ubicación y el caudal del nebulizador del barniz, la temperatura y el caudal del aire de entrada y de salida y, eventualmente, los tiempos de parada. De todas ellas las más críticas son el caudal del barniz, el caudal y la temperatura del aire de secado y los eventuales tiempos de parada.

Los parámetros de control son las características organolépticas, el incremento de peso, la valoración del principio activo y de los productos de degradación, el tiempo de disgregación, las características biofarmacéuticas, el contenido de solvente residual y la carga microbiana.

— *Secado*. El objetivo es la eliminación del solvente, que se efectúa en el mismo sistema de recubrimiento (bombo, lecho fluido...) o en secaderos estáticos de ventilación forzada. Es necesario verificar el funcionamiento de la instalación de secado, sobre todo en lo que se refiere a las características del sistema de regulación termostática y a las características del sistema de tratamiento del aire de entrada y de salida.

Las variables operativas serán diferentes según el método de desecación. Así, si el secado se realiza en el bombo, dichas variables son la velocidad de rotación del grageador, la temperatura del mismo, la temperatura y el caudal del aire de extracción y el tiempo de secado; mientras que si el

secado se realiza en secaderos estáticos, la temperatura del aire y el tiempo de secado son las principales variables que hay que tener en cuenta.

Los parámetros de control son: las características organolépticas de los comprimidos recubiertos, la valoración del principio activo y sus productos de degradación, las características tecnológicas y biofarmacéuticas de los comprimidos recubiertos, el contenido residual de solvente y la carga microbiana.

Recubrimiento con capas de jarabe

El grageado es un proceso largo, con muchos pasos, cuyo resultado se valora esencialmente por el aspecto agradable del producto acabado, aunque en algunos casos puede verse afectada la estabilidad y/o biodisponibilidad del principio activo.

Las primeras fases de este proceso son aquellas que están dirigidas a la preparación de los barnices protectores, los jarabes concentrados y los jarabes diluidos, y tienen por objeto preparar disoluciones o suspensiones con unas características adecuadas, para lo cual se utilizan calderas termostatzadas provistas de sistemas de agitación y filtración. Estas calderas o reactores deben ser previamente cualificados: hay que verificar sus características (capacidad, las características del sistema de calefacción, las del sistema de agitación y las del sistema de filtración). Las variables operativas que hay que controlar son la temperatura de preparación, la velocidad de agitación, el tiempo y la temperatura de conservación antes de su utilización y, en el caso de suspensiones, la homogeneidad. Los parámetros de control en este caso son las características organolépticas, el pH, la densidad, la potencia de agitación y la carga microbiana.

Hay que hacer notar que las condiciones operativas adoptadas en la producción son críticas, puesto que pueden suponer, por un lado, la inversión y caramelización del azúcar, y, por otro, la obtención de un jarabe que puede no ser lo suficientemente denso como para ser utilizado. Por este motivo se deberán determinar, con las oportunas pruebas previas, los intervalos operativas de las variables temperatura y tiempo que son compatibles con la obtención de un jarabe con las características deseadas.

El *aislamiento de los núcleos* es una fase que tiene por objeto recubrir los núcleos con un revestimiento con el fin de tapar la porosidad superficial y protegerlos de la humedad. Se utilizan grageadoras de distintos tipos y las soluciones se aplican mediante sistemas hidráulicos o neumáticos. El equipo debe tener un sistema de insuflación de aire termostatzado y de aspiración o retirada del aire utilizado. Si se aplican suspensiones, sería necesario, además, un sistema de agitación adecuado.

La cualificación de la maquinaria y las variables operativas son similares a las que se mencionarán en el recubrimiento con película. Los parámetros de control

en esta fase son las características organolépticas y dimensionales, el incremento de peso, la humedad residual o los solventes residuales, el tiempo de disgregación, las características biofarmacéuticas y la valoración del principio activo y de los productos de degradación.

La fase de aislamiento es la más delicada del proceso. Las condiciones críticas dependen de dos importantes parámetros: la sensibilidad del principio activo al agua o los solventes y las características de cesión del principio activo, por lo que será necesario valorar continuamente ambos parámetros.

Las fases siguientes son:

- *Engrosamiento*. En ella se aplica una gruesa capa de azúcar con objeto de cubrir las irregularidades superficiales y facilitar su coloración.
- *Afinado*. Es necesario para igualar la superficie de los núcleos ya engrosados, mediante jarabes diluidos y sólidos en suspensión.
- *Coloración*. En ella se colorea uniformemente la gragea, aplicándole jarabes que contengan, en solución o en suspensión, el agente colorante.

Estas tres fases se realizan utilizando la misma maquinaria, teniendo en cuenta las mismas variables operativas y cuantificando los mismos parámetros de control que en la fase de aislamiento.

Estas fases asumen en el proceso un valor crítico referido al aspecto estético que debe tener el producto acabado. El buen resultado y la reproductibilidad se consiguen, normalmente, gracias, entre otros factores, a la pericia del operario.

- *Abrillantado*. Tiene por objeto aplicar una capa de sustancias que confieran un aspecto brillante a la gragea, para lo cual se utilizan bombos de abrillantado previamente verificados. Las variables operativas son la cantidad de grageas cargadas, la velocidad de rotación, las modalidades de adición de la sustancia abrillantadora, la duración de la fase, la temperatura de trabajo... Los parámetros de control son las características organolépticas y la eventual presencia de disolventes residuales.
- *Secado*. Es la fase final y tiene por objeto eliminar los residuos de humedad o solventes e interviene no sólo como fase final sino como fase intermedia del proceso. Se utilizan estufas o armarios de circulación forzada previamente cualificados según se ha comentado en procesos anteriores, con idénticas variables operativas y estudiando análogos parámetros de control.

Los ensayos que hay que realizar son básicamente los mismos que en el caso de los comprimidos sencillos, haciendo especial hincapié en los referente al aspecto, la uniformidad de peso y el tiempo de disolución.

3. Cápsulas duras

Las fases operativas que intervienen en el proceso de fabricación de cápsulas rígidas son las siguientes: pulverización (opcional), tamización, mezcla, granulación (opcional), secado, adición del lubrificante, llenado de las cápsulas y acondicionamiento. De todas estas fases, la única que es específica de este tipo de formas farmacéuticas es la de llenado, y puesto que de todas las demás se ha hecho referencia en la elaboración de comprimidos sencillos, en este apartado se revisará exclusivamente dicha fase de llenado.

El llenado puede hacerse con polvos, gránulos, comprimidos o fluidos pastosos o la combinación de varios de estos productos.

Las máquinas se distinguen entre sí por el sistema de llenado en función del tipo de producto. Todas las máquinas de encapsular tienen una serie de características operativas que son la carga y orientación de las cápsulas, la apertura, el llenado, el cierre y el sellado (eventual). Dicha maquinaria debe estar debidamente cualificada verificándose y documentando convenientemente acerca de las características de funcionamiento de la encapsuladora, en particular revisando los sistemas automáticos de detección y eliminación de cápsulas defectuosas, así como los servicios necesarios para su funcionamiento (vacío o aire comprimido). Independientemente del tipo de producto que se va a llenar, el valor crítico es la uniformidad de dosificación en la fase de llenado son el aspecto, la uniformidad de peso, la uniformidad de contenido, el tiempo de disolución y la concentración del principio activo, todas las cuales, así como las correspondientes al acondicionamiento primario, son similares a las mencionadas para los comprimidos.

B) Formas farmacéuticas líquidas

Se examinan en este apartado las formas farmacéuticas líquidas más importantes, destinadas a uso oral o tópico. Las fases operativas que intervienen son las siguientes: disolución de las materias primas, filtración, preparación del polvo, dispersión, homogeneización y llenado. Las fases correspondientes a la preparación del polvo, dispersión y homogeneización del mismo sólo son necesarias si algún producto va en suspensión.

Las fases operativas en la preparación de soluciones son las siguientes:

— *Disolución*. Su objetivo es disolver en un mismo solvente todos los componentes, lo cual se hará en frío o en caliente, según las características de las materias primas. Para este proceso se utilizan reactores provistos de sistemas de agitación y, eventualmente, de calefacción termostataizada. Es necesario verificar en dicho equipo las características del reactor, del agitador y del sistema de calefacción.

Las variables operativas con las que hay que contar son la modalidad y el orden de adición de los componentes, el tiempo de agitación y la temperatura de adición de los componentes.

Los parámetros de control son las características organolépticas de la solución, la valoración del principio activo, la densidad, las características reológicas, el pH y la carga microbiana.

El valor crítico de esta fase se establece, básicamente, en función de las características de solubilidad de los componentes en el medio solvente y de la estabilidad del mismo.

— *Filtración*. El objetivo es eliminar partículas extrañas. La maquinaria utilizada son equipos de filtración como filtros prensa, cartuchos de profundidad, etc., en los que habrá que verificar sus características y la integridad del filtro. Las variables operativas con las que se cuenta son el tipo de sistema y la presión de trabajo o velocidad de filtración.

Los parámetros de control son las características de la solución filtrada, la valoración del principio activo, la densidad, las propiedades reológicas, el pH y la carga microbiana.

— *Llenado*. Su objetivo es situar el líquido en el envase final, para lo que se utilizan máquinas llenadoras y máquinas tapadoras, cuyas características de funcionamiento en lo que se refiere al llenado y cerrado hay que verificar. Las variables operativas son la velocidad de trabajo, la regulación del sistema de dosificación y la regulación del sistema de cierre. Los parámetros de control son las características organolépticas de la solución, el volumen dosificado, las características externas del producto llenado y cerrado, la hermeticidad del cierre y la carga microbiana.

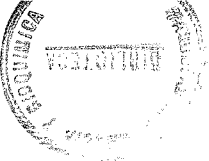
Si lo que se prepara son suspensiones para uso oral o tópico, hay que incluir las siguientes fases:

— *Preparación del vehículo*. En ella se lleva a cabo la disolución de los componentes solubles en el mismo solvente, por lo que se puede tratar de forma análoga a la fase de disolución.

— *Preparación del polvo a suspender*. El objetivo de esta fase es reducir y homogeneizar el polvo que se va a suspender. Puede ser necesario también una tamización. Todo esto ha quedado reflejado en el apartado correspondiente al proceso de compresión simple.

— *Dispersión*. Esta fase comprende la adición del polvo al vehículo que se hace en el mismo recipiente usado hasta ahora o en homogeneizadores.

— *Homogeneización*. Su objetivo es conseguir la suspensión homogénea del polvo en el vehículo, para lo que se utilizan los homogeneizadores. El funcionamiento de la máquina debe ser verificado, y las variables operativas con que se cuenta son la velocidad y la duración del proceso de homogeneización y la regulación del sistema.



Los parámetros de control son las características organolépticas de la suspensión, la temperatura, la valoración del principio activo y de los eventuales productos de degradación, las propiedades reológicas, el pH, la densidad, la velocidad de sedimentación, el potencial Z y la carga microbiana.

Las pruebas que hay que realizar tanto en el granel, después de homogeneizar, como en el producto final están destinadas a la evaluación del aspecto, la concentración del principio activo y la uniformidad de peso/volumen dosificado.

C) Formas farmacéuticas semisólidas

1. Cremas (emulsiones O/W y W/O)

Las fases operativas son las siguientes:

— *Preparación de la fase lipófila.* El objetivo de esta fase es reunir todos los componentes de la misma y fundirlos, para lo cual se utilizan sistemas de calefacción termostatizados, habitualmente dotados de sistemas de agitación, habiéndose verificado en ellos la capacidad del reactor y las características de los sistemas de agitación y calefacción. Las variables operativas son la temperatura de fusión, la velocidad de agitación y las modalidades y el orden de adición de los excipientes y del principio activo que se disuelven en la fase grasa. Los parámetros de control son las características organolépticas, la valoración del principio activo y de sus eventuales productos de degradación y la carga microbiana.

El valor crítico de esta fase depende de las características de liposolubilidad y termoestabilidad de los componentes.

— *Preparación de la fase hidrófila.* El objetivo de esta fase es la disolución en agua de todos los componentes hidrófilos, generalmente mediante aporte de calor con objeto de facilitar la disolución y preparar el producto para fases sucesivas. Esto se lleva a cabo en reactores dotados de calefacción termostatizada y agitación, en los que se habrá verificado previamente su capacidad y las características de los sistemas de agitación y calefacción. Las variables operativas de esta fase son la temperatura de calefacción, las modalidades de agitación y el orden de adición de los componentes.

Los parámetros de control que se han de estudiar serán las características organolépticas, la valoración del principio activo y de los eventuales productos de degradación y la carga microbiana.

Análogamente a lo que sucede en la fase anterior, el parámetro crítico de ésta depende de las características de hidrosolubilidad de los componentes adicionados en ella.

— *Filtración.* El objetivo es la eliminación de partículas extrañas presentes en el medio, para lo que se utilizan sistemas de filtración tales como mallas metálicas, cartuchos filtrantes, etc. En ellos se habrá verificado previamente la porosidad. Sus variables críticas son la luz neta de la malla y la velocidad y la temperatura de filtración. Los parámetros que hay que controlar son las características organolépticas, incluyendo el examen microscópico y macroscópico y la carga microbiana. La validación de esta fase se puede limitar a la determinación de la integridad del sistema de filtración antes y después del proceso.

— *Emulsificación.* El objetivo es formar una emulsión del signo previsto, para lo cual se utilizan reactores dotados de sistemas de calefacción termostatizada, de agitación y, a veces, de producción de vacío. En todos ellos habrá que verificar previamente su funcionamiento, comprobando la capacidad del reactor, las características del agitador y del sistema de calefacción termostatizada. Las variables operativas son: la temperatura de formación de la emulsión, la modalidad de adición de las dos fases, la velocidad y condiciones de enfriamiento, la velocidad y la duración de la agitación y la duración y el grado de vacío.

Los parámetros de control son el aspecto macroscópico y microscópico, el pH, la valoración del principio activo y de los eventuales productos de degradación, la uniformidad de distribución del principio activo en la emulsión, las propiedades reológicas y la carga microbiana.

Esta fase es especialmente crítica, puesto que es determinante de las características del producto acabado.

— *Almacenamiento.* El objetivo es la conservación del producto antes de su llenado, no siendo necesaria esta fase en los casos en que el producto se llena inmediatamente. El almacenamiento se lleva a cabo en recipientes de varios tipos dotados, en ocasiones, de sistema de calefacción y vacío. Se verifica la capacidad de los mismos, así como el funcionamiento del sistema de calefacción termostatizada. Las variables operativas con que hay que contar son la temperatura y el tiempo de conservación antes del llenado. Los parámetros a controlar son las características macroscópicas y microscópicas, la valoración del principio activo y de los productos de degradación, el pH, las propiedades reológicas y la carga microbiana. La validación de esta fase se limita a la comprobación del tiempo máximo de conservación compatible con los requisitos del producto acabado.

— *Llenado de los envases primarios.* El objetivo es incluir la preparación en los envases primarios, para lo cual se utilizan máquinas llenadoras, dotadas de agitación y calefacción y en las cuales se verifica previamente sus características de funcionamiento y las características del formato. Las variables operativas que hay que tener en cuenta son la temperatura del producto, la velocidad de llenado y la regulación de los sistemas de dosificación y de cierre. Los parámetros de control que ha de seguirse son la cantidad dosifica-

da, en función de las variaciones de peso, las características externas del cietre, la carga microbiana y la valoración del principio activo y sus eventuales productos de degradación.

2. Producción de pomadas

En el proceso de fabricación intervienen las fases operativas siguientes: fusión de los componentes de la fase hipófila, filtración, incorporación del principio activo y otros componentes al estado sólido, almacenamiento y llenado en envase primario. Hay que hacer notar que algunas de las fases operativas son iguales a las descritas en el proceso anterior. Tal es el caso de la fusión, de la filtración, del almacenamiento y del llenado. En este proceso sólo se describirá, por lo tanto, la fase correspondiente a la incorporación del principio activo y otros componentes al estado sólido que se dispersarán en medios lipófilos.

La maquinaria utilizada es similar a la descrita en la formación de una emulsión, en el apartado anterior. Las variables operativas que hay que considerar son la temperatura de adición de los productos, la velocidad y la duración de funcionamiento del agitador, la temperatura y el tiempo de refrigeración y la duración y el grado de vacío. Los parámetros de control son los aspectos microscópicos y macroscópicos, la valoración del principio activo y de los eventuales productos de degradación, la uniformidad de distribución del principio activo, las propiedades reológicas, el pH y la carga microbiana.

3. Geles

Las fases operativas son las siguientes: filtración del vehículo, dispersión del agente gelificante, incorporación del principio activo y otros componentes, gelificación, tamización, almacenamiento y llenado en envases primarios.

La primera fase ya ha sido descrita en apartados anteriores (soluciones), por lo que se pasa directamente a la descripción de la fase correspondiente a la *dispersión del agente gelificante*, cuyo objetivo es la obtención de la dispersión homogénea de un agente adecuado en la fase líquida para asegurar las características tecnológicas idóneas al producto acabado. Para llevar a cabo esto se utilizan reactores provistos de sistemas de calefacción termostatazada, de un sistema de agitación y de un sistema de vacío. Estos reactores deberán ser previamente cualificados mediante la verificación de su capacidad, de las características del agitador y de las del sistema de calefacción termostatazada.

Las variables operativas son la velocidad y la duración de la agitación, la temperatura del medio, el grado de vacío y la duración del mismo. Los parámetros que hay que controlar son las características organolépticas, las propiedades reológicas, la densidad, el pH y la carga microbiana.

Con respecto a la fase de *incorporación de principios activos y otros componentes*, se puede decir que es análoga a la descrita en apartados anteriores.

La fase de *gelificación* tiene por objetivo conferir una estructura determinada a las cadenas poliméricas del agente gelificante para dar lugar a la consistencia propia de un gel. Los equipos utilizados, así como sus parámetros de control, ya han sido descritos en apartados anteriores.

La fase siguiente, el *tamizado*, tiene por objeto eliminar eventuales cuerpos extraños mediante el paso forzado del gel a través de un elemento filtrante en el que se deberán verificar previamente la luz neta de la malla filtrante, la presión de trabajo y el caudal del sistema. Los parámetros de control son las características organolépticas, macroscópicas y microscópicas, la valoración del principio activo, las propiedades reológicas, la densidad, el pH y la carga microbiana. El almacenamiento y el llenado son análogos a los descritos en procesos anteriores.

Las pruebas que hay que realizar, en pomadas, cremas, geles..., se efectuarán tanto en el granel como en el producto envasado y estarán destinadas a evaluar el aspecto, la uniformidad de contenido en principio activo y, en el producto envasado, además de éstas, la uniformidad de peso.

Las pruebas correspondientes a la fase de acondicionamiento son similares a las mencionadas en los comprimidos.

4. Supositorios lipófilos

Las fases operativas son las siguientes: fusión de la fase grasa, filtración de la masa, tratamiento del principio activo, incorporación del principio activo y otros componentes, tamizado final, almacenamiento y llenado. Todas estas fases han sido estudiadas en apartados anteriores, por lo que sólo cabe destacar que si el principio activo está presente al estado sólido será conveniente verificar la homogenea dispersión en el vehículo en todas las fases, en especial si su velocidad de sedimentación es particularmente rápida. Las pruebas que hay que realizar son análogas a las mencionadas en la elaboración de pomadas.

D) Acondicionamiento secundario

El acondicionamiento secundario de los distintos envases primarios se hace mediante estuchadoras y los estuches se pueden acondicionar en cajas encartonadoras. Si se desea realizar una comprobación del proceso de producción final para cada producto, habrá que añadir a la validación del proceso de producción una fase operativa última mas en el proceso anteriormente visto. Si se incluye esta fase, las pruebas a realizar serían las siguientes:

— *Presencia de producto* (envase primario, prospecto...). De la muestra tomada se comprobará la existencia de todos los componentes del mismo.

- *Impresión de datos* (lote y caducidad en estuche). Se comprobará por inspección visual que van grabados los datos correctamente.
- *Llenado de cajas completo*. Se comprobará por inspección visual que el número de cajas elegidas llevan el número de estuches especificado.

10.9.2. Formas farmacéuticas estériles

La validación de procesos fue aplicada inicialmente a la producción de soluciones parenterales de gran volumen y sólo más recientemente a otros productos tanto estériles como no estériles.

La producción de productos estériles (soluciones inyectables, colirios, liofilizados...) representa uno de los problemas más complejos con los que la industria farmacéutica debe enfrentarse a diario, ya que los requisitos de pureza exigidos son mucho más rigurosos que los correspondientes a las demás formas farmacéuticas. Además, hay que hacer notar que el test de esterilidad del producto terminado no es suficiente para garantizar la esterilidad del lote, puesto que tiene una significación estadística limitada, ya que se ha demostrado que cuando existen niveles de contaminación muy pequeños, se pueden escapar a la detección y esto ocurre aunque se aumente mucho el tamaño de la muestra estudiada.

En consecuencia el proceso de validación de la producción es el único medio de garantizar la correcta elaboración del lote.

Para la descripción de los procesos, se hará referencia a dos de ellos, que son los más habituales:

- Producción de formas farmacéuticas esterilizables en su envase final.
- Producción mediante llenado aséptico.

A) Formas farmacéuticas esterilizables en su envase final

En este caso hay que tener en cuenta tanto las fases críticas del proceso como los procesos complementarios, ya que todos son esenciales para la calidad del producto. A continuación se describen los puntos principales.

1. Cualificación de los equipos

Los equipos y aparatos más significativos en la producción de inyectables son las balanzas, los reactores, los pH-metros, los recipientes de transporte y almacenamiento, las lavadoras, las estufas de despirogenación, los aparatos de filtración, las máquinas llenadoras dosificadoras, los autoclaves y las máquinas para la inspección automática de las disoluciones.

A continuación se describen las variables operativas que hay que considerar y se hace especial hincapié en las de aquellos aparatos o sistemas que no hayan sido descritos en las formas no estériles, puesto que algunos son comunes.

En lo que se refiere a los aparatos en general, hay que comprobar que cumplan perfectamente con las especificaciones exigidas en cada caso, calibrándolos periódicamente con patrones certificados.

En el caso de los recipientes, habrá que comprobar la compatibilidad de los materiales de construcción del mismo con respecto al contenido, mediante análisis químico de la solución, así como el funcionamiento de los sistemas de calefacción y refrigeración, los sistemas de vacío y presión y el funcionamiento de las válvulas.

En la máquina lavadora de frascos y ampollas habrá que verificar los tiempos y la temperatura de lavado, la funcionalidad de los inyectores, la presión del agua de lavado y del aire de secado, así como los sistemas de seguridad y alarmas mediante simulación de condiciones críticas.

En cuando a las estufas o túneles de despirogenación, habrá que realizar su validación para verificar su idoneidad, realizando la calibración y estudiando el funcionamiento correcto, para lo cual se examinará la información que proporcionen una serie de instrumentos, como los reguladores de temperatura y sus registradores, los medidores de tiempo, los termómetros, los temporizadores, los manómetros, los medidores de flujo... Todos estos instrumentos informan de las variables críticas del proceso, como pueden ser, entre otras, la temperatura y el tiempo de esterilización, la presión dentro de la estufa o túnel...

Los aparatos de filtración deben cumplir una serie de requisitos y deben ser cualificados, verificándose en ellos que se cumplen los requisitos previstos (estructura, material, tamaño y número de poros...) en función del producto a filtrar, asegurándose, entre otras cosas, de que el filtro se mantiene íntegro y comprobando su capacidad de retención de microorganismos.

Con respecto a las máquinas llenadoras; igual que en las formas no estériles, se debe garantizar que llenan las cantidades establecidas y que cierran con la precisión adecuada.

Para cualificar un autoclave, hay que verificar que la precisión de los instrumentos de regulación, medida y registro es la adecuada para el proceso que se lleva a cabo y se debe realizar, además, la calibración y el ajuste de los mismos.

En las máquinas para inspección automática de soluciones hay que cualificar funcionalmente sus componentes, así como definir los parámetros operativos óptimos y los límites en función de los productos que haya que inspeccionar y de la calidad deseada. También deben verificarse los sistemas de seguridad y alarmas.

2. Validación de los procesos de lavado de los envases primarios y de los equipos de producción

Hay que verificar la calidad del agua de alimentación, para lo cual se estudiará la contaminación microbiana, por partículas o por endotoxinas. También es nece-

sario verificar si existen residuos de detergentes y definir el tiempo máximo entre lavado y esterilización, en el caso de que no se esterilicen ni despirogenen inmediatamente. Finalmente, hay que verificar la eficacia del lavado en las condiciones operativas previstas y también en condiciones límites.

3. Validación de procesos de esterilización de envases primarios y equipos de producción

El proceso de esterilización se puede realizar en autoclave mediante vapor saturado o bien mediante calor seco. La validación de este proceso consiste en demostrar que, de forma reproducible y en el *punto más frío del autoclave*, se alcanzan unas condiciones mínimas de esterilización. Esta demostración supondrá toda una serie de pruebas para determinar el punto más frío con una carga prefijada. La reproducibilidad se asegurará repitiendo las determinaciones varias veces. La validación tiene dos vertientes:

— *Validación física*. Su finalidad es demostrar que el medio de esterilización es uniforme y estable durante todo el proceso y determinar el punto más frío, para lo cual se colocan sondas en distintos puntos críticos, según la configuración geométrica establecida, procurando que no toquen las paredes o puntos metálicos. Es necesario indicar el grado de calor que alcanza el proceso de esterilización y hay que demostrar que, independientemente de su colocación dentro de la cámara, el producto que se va a esterilizar está sometido a un tratamiento térmico suficiente.

Se efectúan tres pruebas con cámara vacía y se repiten con cámara llena con cargas estándar representativas.

Se registrarán las temperaturas a intervalos regulares y la duración será igual a la del ciclo de esterilización.

— *Validación biológica*. Los estudios de penetración de calor en la muestra sirven de indicadores biológicos para comprobar que el proceso está en condiciones de destruir los microorganismos. Los indicadores deben estar situados en los mismos envases donde están las sondas térmicas y en el punto más frío de las muestras. Se pueden adoptar dos métodos de validación y la aplicación de uno u otro depende de la resistencia al calor de los productos que se vayan a esterilizar.

4. Validación de los procesos de elaboración

La validación de los procesos de elaboración de las formas farmacéuticas queda reflejada en la parte correspondiente de las formas farmacéuticas no estériles, por lo que en esta ocasión sólo hay que añadir que, aparte de todos esos controles,

se debe definir los límites de carga microbiana al final de la disolución mediante análisis microbiológico y el intervalo de tiempo máximo al final de la disolución, entre la elaboración y la filtración.

5. Validación del proceso de filtración

La finalidad es verificar que el sistema de filtración esterilizante sea eficaz, garantizando una disminución de la carga microbiana de siete logaritmos, como mínimo, por cada cm^2 de superficie filtrante. Para ello se deben realizar una serie de controles físicos: compatibilidad física de los filtros, integridad de los mismos... Todo ello se lleva a cabo midiendo parámetros como presiones, velocidad y tiempo total de filtración del proceso, temperatura de trabajo y determinación del punto de burbuja.

También se llevan a cabo controles de partículas después de la filtración, que se realizan habitualmente con un contador electrónico; asimismo, se realizan controles químicos para verificar la compatibilidad química entre el filtro y el disolvente del proceso y los controles habituales del proceso.

6. Validación del proceso de llenado y cierre

La validación del proceso de llenado y cierre ha quedado descrita en el apartado correspondiente de formas no estériles; solamente hay que destacar la verificación de la carga microbiana de la solución llenada, con la posible valoración de la resistencia al calor de los microorganismos aislados, para productos esterilizables en el envase final.

7. Validación del proceso de esterilización de las soluciones en los envases finales

En este apartado se va a hacer referencia, exclusivamente a la esterilización por óxido de etileno, dado que la esterilización por calor se describió en apartados anteriores.

Para la validación se suelen emplear cargas de cámaras completas con producto real o con producto simulado, de tal manera que un programa de validación debe incluir las siguientes fases:

— *Ensayos en la cámara del esterilizador vacía* (sin carga). Se llevan a cabo dos ciclos durante los cuales se determinará la temperatura en varios puntos de la cámara utilizando sondas. También hay que controlar la humedad de la cámara, la temperatura de entrada del gas y la concentración del mismo.

- *Ensayos con carga simulada.* Se llevan a cabo cinco ciclos. La carga simulada se parecerá lo más posible al producto real. Se emplearán indicadores biológicos a las concentraciones de 10^4 , 10^6 y 10^8 esporas de *Bacillus subtilis*, variedad niger, acompañados de un indicador químico. Se controlarán los mismos parámetros que en el estudio anterior.
- *Ensayos con producto real.* Se llevan a cabo realizando diez ciclos de esterilización. Se emplean indicadores biológicos con 10^6 esporas. Se colocan también indicadores químicos por partida doble, fuera del envase y dentro del producto, en la parte teóricamente de más difícil acceso por el gas. Se van controlando los mismos parámetros que en los casos anteriores.

Las pruebas a realizar en producto acabado serán las mismas que se mencionaron en el apartado de las formas farmacéuticas líquidas no estériles. Además, hay que añadir en este caso el ensayo de esterilidad que es el único medio analítico para garantizar la esterilidad del producto, aunque es una prueba destructiva y no puede aplicarse a la totalidad de las unidades del lote, por lo que por sí solo no puede garantizar la esterilidad y hay que tomar para ello una serie de medidas complementarias, como validaciones, buenas prácticas de fabricación etc., ya comentadas.

Además de validar todos los puntos principales, también se deben validar lo que se denominan complementarios: locales, servicios (gas, agua...), procesos de limpieza de locales y máquinas, procesos operativos de personal...

B) Proceso de llenado aseptico

La validación del llenado aseptico es la etapa final de los procesos de producción aseptica de los inyectables y de los productos estériles no inyectables.

Estos procesos se realizan cuando la esterilización puede degradar el principio activo y/o el recipiente por lo que habrá que esterilizar previamente por los métodos adecuados, no destructivos, todos los productos y posteriormente realizar el llenado en zona aseptica con un medio ambiente controlado para conseguir un producto acabado con el grado de esterilidad adecuado.

El primer objetivo del procesado aseptico es impedir la introducción de contaminantes durante la manipulación de los materiales usados. Las principales fuentes de contaminación son el aire, el personal, los materiales y el equipo que participen en el proceso.

En consecuencia, es necesario completar las pruebas de cualificación y validación de todos los elementos (locales, equipos, servicios, personal...) que intervienen en el proceso de producción y que ya han sido estudiadas en apartados anteriores.

Hay que tener en cuenta que, aún disponiendo de los mejores equipos y actuando con todas las precauciones necesarias, no será posible tener un área con esteri-

lidad absoluta, fundamentalmente por dos razones: la eficacia de los filtros de aire (que nunca es del cien por cien) y el personal que trabaja en el área.

La validación del llenado aseptico se realiza llenando, en las condiciones productivas normales, caldo de cultivo estéril o polvo estéril con el empleo de todos los equipos, aparatos y personal de un ciclo productivo normal. Las unidades así llenadas se controlan posteriormente para detectar posibles contaminaciones.

Durante el llenado se deben efectuar controles microbiológicos (aire, superficies, equipos, prendas estériles del personal) y control de partículas.

Los parámetros críticos que hay que considerar son, entre otros, las características de los caldos de cultivo y la verificación de sus propiedades nutritivas, los tiempos y temperaturas de incubación, el volumen de llenado y el número de unidades llenadas y las condiciones ambientales.

Bibliografía

- Berry, R. y Nash, R. A.: *Pharmaceutical Process Validation*. 2ª ed. Marcel Dekker. Nueva York, 1993.
- Grant, E. L. y Leavenworth, R. S.: *Control Estadístico de Calidad*. 6ª ed. Compañía Editorial Continental S.A. México, 1991.
- Juran, J. M.; Gryna, F. M. y Bingham, R. S.: *Manual de Control de Calidad*. 2ª ed. Editorial Reverté S.A. Barcelona, 1990.
- Técnicas de control de calidad*. Asociación Española para la Calidad. AECC. Tomos 1-5. Madrid, 1990.
- Validación de procesos de producción. Formas estériles*. Monografía AEFI. Manual Técnico nº 1. Madrid, 1990.
- Validación de procesos de producción. Formas no estériles*. Monografía AEFI. Manual Técnico nº 2. Madrid, 1991.



