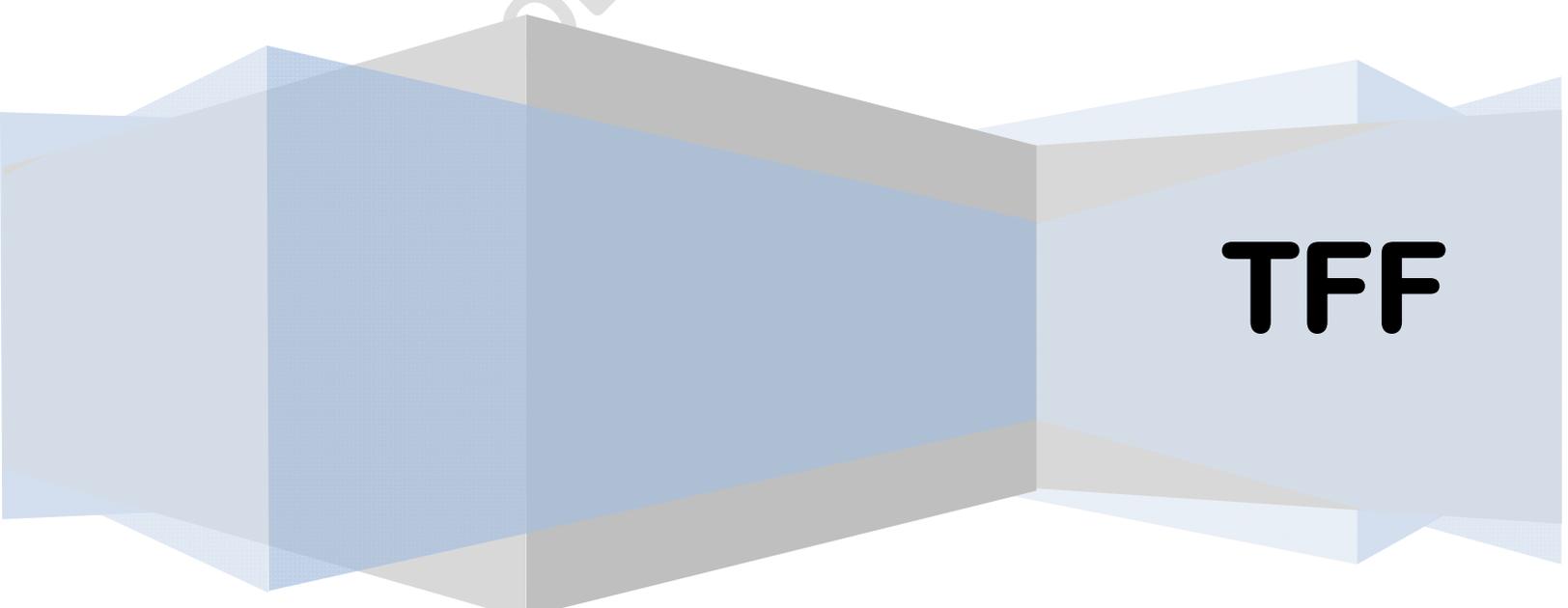


Universidad de Costa Rica
Escuela de Medicina

Teoría de Formas Farmacéuticas

Departamento de Farmacología
Ronald González Argüello



TFF

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA Y TOXICOLOGÍA CLÍNICA

TEORÍA DE LAS FORMAS FARMACÉUTICAS

Dr. Ronald González Argüello

BIODISPONIBILIDAD Y FORMAS FARMACÉUTICAS

RESUMEN

La biodisponibilidad de un medicamento no solo es afectada por factores anatómicos, fisiológicos o por enfermedades, sino también por el tipo de forma farmacéutica empleada, así como por el método de producción. El presente artículo documenta las principales características de las formas farmacéuticas más usuales. Además, suministra las bases para comprender el origen de la no bioequivalencia que se presenta entre diferentes marcas de un mismo principio activo.

1.1. INTRODUCCIÓN

Por forma farmacéutica se entiende el tipo de preparación farmacéutica que se elabora con el fin de facilitar la administración de un principio activo (droga) a un ser vivo.

Para diseñar una forma farmacéutica hay que tomar en cuenta, entre otros aspectos: el tipo de paciente al cual se le va a administrar, el tipo de enfermedad que se va a tratar, la localización de la patología, la vía de administración, el sitio de absorción y las características físico-químicas del principio activo. Esto explica, en parte, la diversidad de formas farmacéuticas existentes en el mercado. Son ejemplos de formas farmacéuticas:

Cápsulas, Colirios, Cremas, Elíxires, Emulsiones, Espíritus, Geles, Liposomas, Microcápsulas, Microgránulos, Óvulos, Pastas, Soluciones, Supositorios, Suspensiones, Tabletas con cubierta y sin ella, Ungüentos, etc.

Si bien es cierto la elaboración de las formas farmacéuticas es competencia de los farmacéuticos, esto no es un impedimento para que otros profesionales del área de la salud, que diariamente están en contacto con los diferentes tipos de formas farmacéuticas, puedan diferenciarlas, conocer sus propiedades, tener nociones elementales de su proceso de fabricación y saber cómo este puede influir la biodisponibilidad de los medicamentos y alterar la respuesta terapéutica. El proceso de producción de una forma farmacéutica es tan importante que, cuando es deficiente, puede dar al traste con todo un

tratamiento, aunque el diagnóstico, el tipo de medicamento y la dosis elegida sean correctos.

1.2. PRODUCCIÓN DE FORMAS FARMACÉUTICAS

1.2.1. PROCESO DE FABRICACIÓN DE TABLETAS

¿Por qué debemos conocer cómo se elaboran los medicamentos? Primero: no se justifica que el médico, la enfermera y el odontólogo, que tienen un contacto diario con los medicamentos, ni siquiera sepan qué tienen en las manos. Segundo: los profesionales del área de la salud deben tener conciencia de que la producción de un medicamento no es una tarea sencilla. Tercero: este conocimiento les ayudará a los profesionales a comprender, en parte, los costos de los medicamentos, y cuarto: ante la gran oferta de un mismo tipo de medicamento, producido por diferentes compañías farmacéuticas, tendrán elementos de juicio que les ayudarán a tomar la decisión más acertada en cuanto a la selección de una determinada marca.

Como la forma farmacéutica más popular y usada es la tableta o comprimido, hablaremos precisamente de su fabricación y de los controles de calidad a los cuales este proceso está sujeto.

Las tabletas, como forma dosificada, son de buena aceptación por parte del paciente pues son cómodas para ingerir y pueden llevarse consigo sin problema. Para los fabricantes tienen buena aceptación porque se pueden producir en grandes cantidades sin mucha dificultad una vez establecida su formulación. Además, no son muy voluminosas como para dificultar su transporte.

Otro punto a favor de las tabletas es que se pueden recubrir y, con ello, se puede mejorar la estabilidad del principio activo, o se recubren para disminuir la irritación gastrointestinal que éste podría producir. Las tabletas también se pueden elaborar de tal manera que liberen el principio activo lentamente, es decir, que sean de liberación prolongada.

Existen diferentes formas de producir tabletas según las características del principio activo de que se trate.

A continuación, vamos a explicar uno de los métodos más comunes para la fabricación de tabletas. Para fabricar una tableta se necesita, además del principio activo, una serie de sustancias llamadas coadyuvantes. Los coadyuvantes son útiles solo para fabricar la tableta, la cual no se puede elaborar sin ellos; son, por lo tanto, una necesidad industrial. El paciente no los

requiere para nada, pero, al fin y al cabo, los ingiere. Estos coadyuvantes deben ser, por lo tanto, sustancias inertes, es decir, no deben reaccionar entre sí, con el principio activo, ni producir algún efecto en el organismo. Son sustancias muy selectas. Debe quedar claro que, cuando se tiene una tableta en la mano y esta es, por ejemplo, de 10 mg, eso solo quiere decir que en ella hay diez miligramos del principio activo, pero ese no es el peso de la tableta. Es un error común creer que el volumen de la tableta es dado en su totalidad por el principio activo, cuando, en realidad, en la mayoría de los casos, uno de los menores componentes de la tableta es el principio mismo. El volumen de la tableta está dado, en gran medida, por los coadyuvantes. Generalmente el principio activo es una cantidad pequeña y, por su pequeño volumen, no es posible comprimirlo en una tableta. Para aumentar el volumen y poder comprimir, es decir hacer la tableta, se requieren sustancias de relleno (a veces llamadas diluyentes), como es el caso de la lactosa o del almidón. Estas sustancias de volumen cumplen muchas veces otras funciones, pues también funcionan como un agente desintegrante. ¿Qué es un agente desintegrante? y ¿Para qué nos sirve? Cuando el polvo se comprime en una tableta, es necesario que ésta se desintegre en el estómago para que se absorba el principio activo. Para que la tableta se desintegre adecuadamente en el estómago, se requiere la ayuda de un coadyuvante llamado desintegrante.

1.2.2. LA MEZCLA

Una vez que tenemos estos dos primeros componentes (principio activo y diluyente), el paso que sigue es una adecuada mezcla de ellos para que el polvo resultante sea homogéneo en el principio activo. Imagínese qué pasaría si la mezcla no fuera la adecuada. ¿Cómo afectaría esto al médico o al paciente? Pensemos en una tableta hecha de un polvo mal mezclado. Esto podría dar como resultado que unas tabletas contengan más principio activo de la cuenta, mientras que otras casi no tendrían. Las consecuencias para pacientes que toman sustancias con estrecho margen terapéutico, como la digoxina, o los que toman antibióticos, hipoglucemiantes, antiepilépticos, etc., podrían ser muy graves o incluso, mortales.

1.2.3. LA GRANULACIÓN

Después de mezclar, en la mayoría de los casos no se pueden comprimir directamente estas sustancias, sino que hay que realizar otro procedimiento llamado granulación. Generalmente, estas sustancias no se pueden comprimir directamente, porque sus características físico-químicas no garantizan una

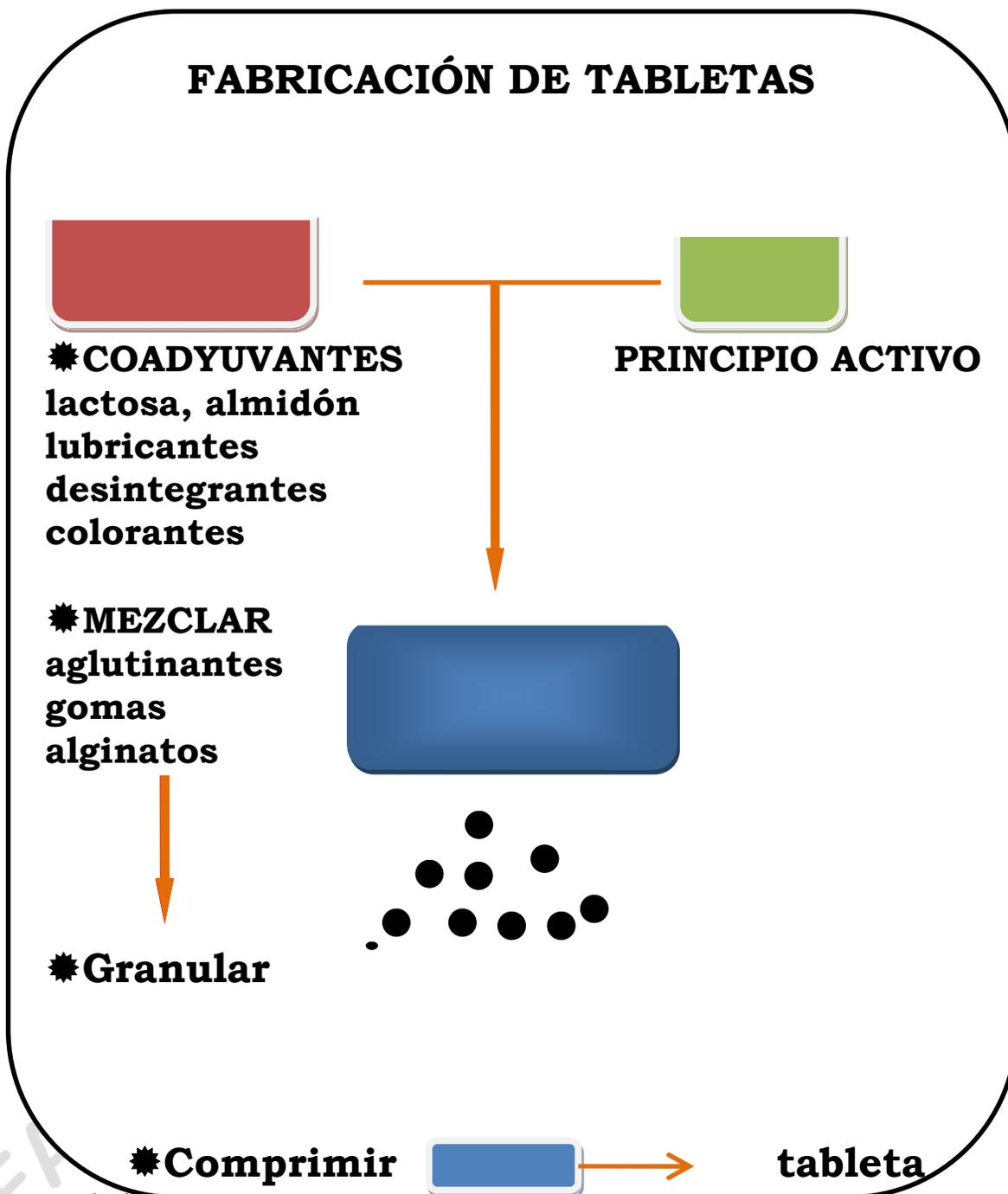


Figura 1.1
Elaboración de una tableta

adecuada adhesión. Como el nombre lo dice, se trata de convertir el polvo fino en pequeños granitos, de superficie irregular, para facilitar la compresión de las sustancias y la elaboración de la tableta. Existen diferentes procedimientos para granular; uno de ellos se explica a continuación. Para efectuar la granulación, se mezclan las sustancias con un poco de agua, si son estables en

ella, o con una mezcla de agua y alcohol (etanol o isopropanol) que luego se volatiliza. En otras ocasiones, se emplea, como aglutinante, un jarabe de glucosa o una solución de gelatina al 10%. Inicialmente, las fuerzas de adhesión entre el líquido y las partículas sólidas son las responsables de constituir los gránulos, que se mantienen unidos después de la evaporación del solvente, por los cristales que se formaron. En este paso, una adecuada mezcla de todos los componentes es indispensable para asegurar una óptima granulación. Es de suma importancia que el farmacéutico conozca las características físico-químicas del principio activo. Imagínese qué hubiera pasado si se mezcla con agua un principio activo como la aspirina, que se hidroliza. Lo que le llegaría al paciente sería un poco de ácido acético (vinagre) y ácido salicílico.

Si se piensa en la calidad del futuro medicamento, todos estos pasos deben ser evaluados adecuadamente, para garantizar un buen producto.

1.2.4. EL SECADO

Una vez obtenido el granulado, se procede a secarlo. El granulado se seca a una temperatura de 15 a 40 grados centígrados. Una vez seco, se le separa el polvo fino que pudo haber quedado y que no forma parte de los gránulos. Un paso tan simple como el secado también requiere su cuidado. El farmacéutico debe asegurarse de que el principio activo es estable y que no se descompone durante este proceso.

1.2.5. LA COMPRESIÓN

Una vez que se tiene el granulado listo, se procede a comprimirlo para elaborar las tabletas (ver figura 1.1). La máquina donde se comprime el granulado se llama tableteadora, la cual tiene, en su extremo superior, una tolva desde la que fluye el granulado por gravedad. El granulado cae en un orificio formado por la matriz. Una vez ahí, es comprimido por dos punzones para formar la tableta. La forma y el tamaño de la tableta están dado por la forma y el tamaño de la matriz y los punzones.

La fuerza con que se comprime el granulado es muy importante. Si el granulado se comprime con excesiva fuerza, tendremos una tableta sumamente dura, que no se desintegra en el estómago o el intestino, o lo hará solo parcialmente, con lo cual no se absorberá el principio activo. Entonces, una fuerza de compresión excesiva o mal calculada dará origen a que la tableta ingerida salga por el extremo inferior del tracto gastrointestinal, intacta, algunas horas después. Por otra parte, si la fuerza de compresión es muy débil, la tableta se desintegraría al ser manipulada y, en lugar de la tableta, tendríamos polvo. Para realizar la compresión sin mayores problemas se requieren de otros coadyuvantes, que también deben ser sustancias inertes.

Para muchas tabletas, el camino no termina ahí, sino que algunas, por diferentes razones, deben recubrirse.

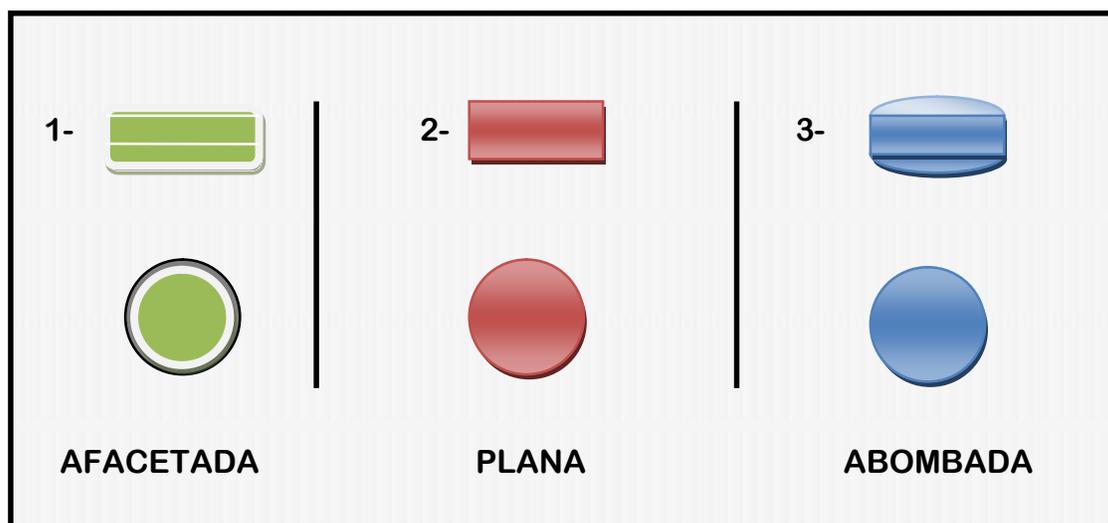


Figura 1.2

Formas y nomenclatura de algunas las tabletas

1.3. - RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

La primera pregunta que surge en este punto es: **¿PARA QUÉ SE RECUBRE UNA TABLETA?**

Existen diferentes razones para ello, desde las puramente estéticas hasta la protección del principio activo (ver fig. 1.3). Existen diferentes tipos de recubrimientos. Unos recubrimientos son los llamados por película y otros son los azucarados. La mayoría de las tabletas se recubren por película, pues es más sencillo y rápido, y las tabletas tienen mejor biodisponibilidad que las recubiertas con azúcar.

Es importante resaltar la gran cantidad de sustancias que se usan para hacer una tableta o gragea, además del principio activo. En el caso de la gragea, se podrá entender por qué muestra la biodisponibilidad más baja de todas estas formas sólidas.

Para que el principio activo se absorba, tiene que disolverse una gran cantidad de capas del recubrimiento antes de que la tableta se pueda desintegrar y el principio activo se disuelva.

RECUBRIMIENTO DE TABLETAS

- ✱ Proteger la droga del medio ambiente
- ✱ Enmascarar olores y sabores desagradables
- ✱ Facilitar la ingestión
- ✱ Mejorar la apariencia
- ✱ Facilitar el empaque
- ✱ Separar ingredientes incompatibles
- ✱ Modificar la liberación de la droga
- ✱ Impedir degradación de la droga en estómago
- ✱ Disminuir la irritación del estómago

Figura 1.3
Razones para el recubrimiento de una tableta.

¿Cuándo es necesario un recubrimiento entérico?

- ✱ Para medicamentos que irritan la mucosa del estómago (AINES, hierro, antihelmínticos, etc).
- ✱ Medicamentos que son destruidos o inactivados por el ácido del estómago (antibióticos, enzimas).
- ✱ Para medicamentos que solo deben actuar localmente en el intestino (antihelmínticos, antisépticos, etc.).
- ✱ Para medicamentos que pueden provocar vómitos y náuseas (emetina, etc.)
- ✱ Para elaborar medicamenos de liberación prolongada.

Por esta razón, y por la duración del proceso de fabricación, cada vez se usa menos el recubrimiento azucarado y, cuando hay que recubrir una tableta, se prefiere el recubrimiento por película.

1.4 CONTROL DE CALIDAD

La fabricación de medicamentos está sujeta a los más estrictos controles de calidad. Esto es fácil de entender puesto que, de un medicamento puede depender la vida de un paciente.

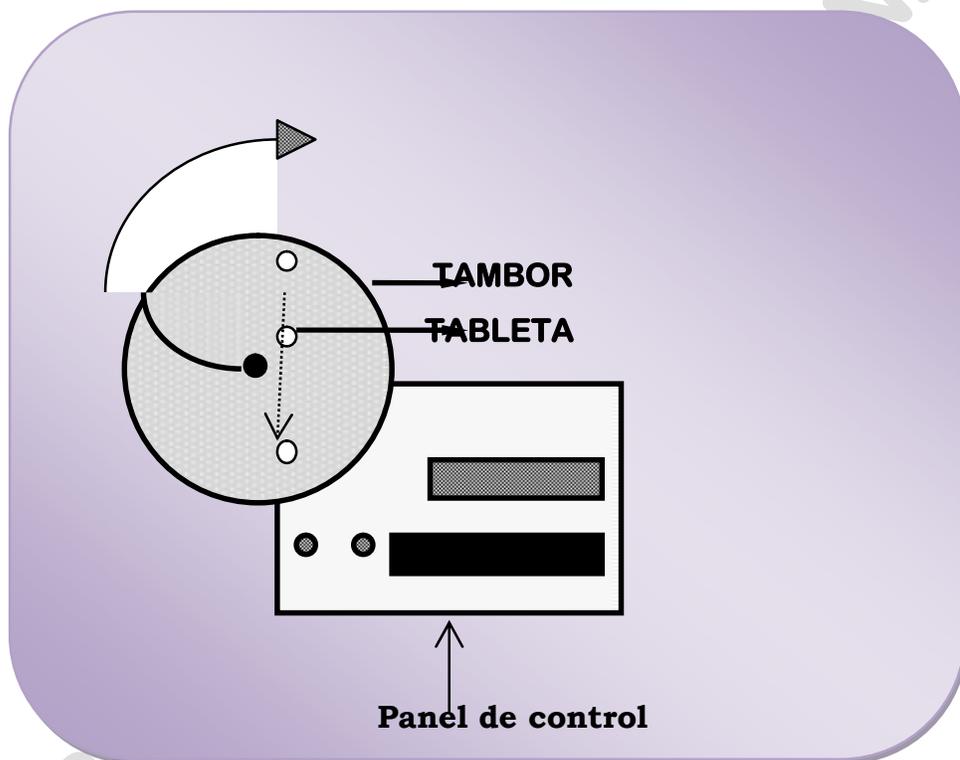


Figura 1.4
Friabilizador. Aparato que mide la resistencia de las tabletas a la manipulación y el transporte.

Hay controles de calidad que se les hacen a las tabletas durante el proceso de fabricación, así como después de terminado este. Igualmente, los principios activos y los coadyuvantes son sometidos a análisis antes de iniciar la fabricación de una tableta, para garantizar su identidad y calidad.

Existen diferentes tipos de pruebas: las de desintegración y disolución permiten determinar si las tabletas se disolverán en el tracto gastrointestinal una vez ingeridas por el paciente. La prueba de estabilidad estudia si la tableta

resistirá las condiciones a las que se almacena. La prueba de friabilidad determina si las tabletas se van a partir, destapar o rajar con la manipulación o el transporte.

1.5. Otros tipos de tabletas

1.5.1. Tabletas efervescentes

Las tabletas efervescentes son las de mejor biodisponibilidad, pues de ellas se obtiene una solución. Estas tabletas contienen, por lo general, bicarbonato de sodio y ácido cítrico, es decir, un ácido y una base. Cuando estas sustancias entran en contacto con el agua, reaccionan produciendo una sal (citrato de sodio) y CO_2 . Este CO_2 es el gas que se desprende, en forma de burbujas, de las tabletas efervescentes cuando las ponemos en agua. El CO_2 actúa en este caso como un poderoso agente desintegrante.

1.5.2. Tabletas de dos capas

Una tableta de dos capas es, en realidad, dos tabletas delgadas que se comprimen juntas (ver figura 1.5). Se usan para depositar principios activos incompatibles entre sí, donde la superficie de contacto se reduce considerablemente.

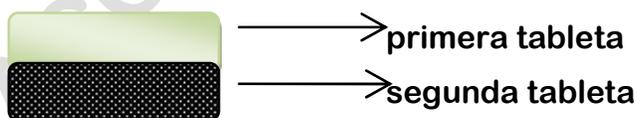


Figura 1.5

Tableta de dos capas. Cada capa contiene un principio activo diferente.

1.5.3. Tabletas con capa (Recubrimiento por compresión)

En estas tabletas, la capa externa contiene una dosis y la capa interna contiene otra dosis diferente o un principio activo distinto. Hay algunas tabletas de este tipo, que contienen enzimas. En la capa externa contienen sustancias

para que actúen en el estómago y en la capa interna contiene enzimas que actúan en el intestino.

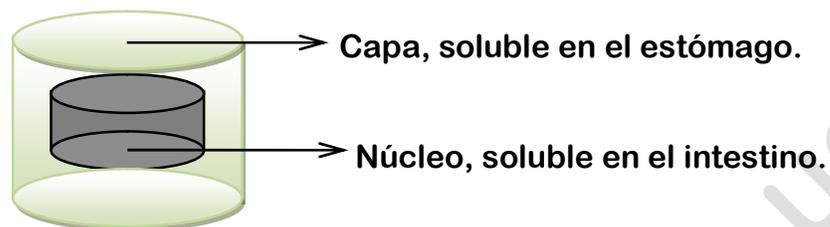


Figura 1.6
Tableta con capa

1.6 CÁPSULAS

Las cápsulas son formas farmacéuticas tan populares y aceptadas como las tabletas. Consisten en un pequeño saquito de gelatina, el cual contiene el principio activo y coadyuvantes en forma de polvo. En algunos casos, las cápsulas contienen tabletas o microgránulos. En los últimos dos casos, pueden existir cápsulas de liberación prolongada.

Las cápsulas son elaboradas, principalmente, a base de gelatina; además se les adiciona glicerina, colorantes y preservantes. Se usa dióxido de titanio para hacer las cápsulas opacas. La glicerina, y algunas veces el sorbitol, hace las cápsulas más elásticas. Estas cápsulas de gelatina están diseñadas para que se desintegren con gran facilidad al contacto con el agua y a 17° centígrados. Este proceso de desintegración y disolución ocurre más fácilmente que con las tabletas, por lo que las cápsulas tienen una mejor biodisponibilidad.

Existen varios tipos de cápsulas:

- 1- Cápsulas de gelatina dura.
- 2- Cápsulas de gelatina suave.

1.6.1. CÁPSULAS DE GELATINA DURA

Es el tipo de cápsulas más usado. En estas cápsulas viene el piroxicam, la indometacina o la fenitoína, entre otras. Constan consisten de dos partes, a saber: la tapa y el cuerpo; el cuerpo es la parte más grande.

Además del medicamento, puede contener coadyuvantes como: reguladores de flujo o agentes de volumen. Por su naturaleza, estas cápsulas tienen que mantenerse en lugares muy secos, pues, al contacto con el agua, se desintegran.

Para hacer estas cápsulas insolubles en el estómago, se les recubre con una delgada película de una sustancia insoluble al pH ácido.

CÁPSULAS DE GELATINA SUAVE.

Para hacerlas suaves, se usan agentes plastificantes, de los cuales ya mencionamos algunos anteriormente. Estas cápsulas son selladas y, por lo general, contienen líquidos. Ejemplos de ellas son las cápsulas del aceite de bacalao, vitamina E, lecitina y de algunas vitaminas.

Fin