Análisis de textura: todo bajo control

La autora analiza nuevos métodos para medir características físicas cruciales en productos farmacéuticos de liberación controlada. El presente artículo se centra en las propiedades de los comprimidos y otras formas farmacéuticas de administración oral.

Jo Smewing, Directora de aplicaciones de Stable Micro Systems Ltd

La industria farmacéutica recurre de forma generalizada a los beneficios únicos de los medicamentos de liberación controlada, que permiten a los fabricantes determinar la velocidad, el lugar o el momento para la liberación selectiva del principio activo. La ventaja competitiva de estos sistemas se debe a que mejoran el cumplimiento terapéutico y la comodidad del paciente y permiten prolongar el ciclo de vida del producto. Las formas farmacéuticas de liberación controlada suelen dividirse en dos tipos: los de liberación retardada y los de liberación prolongada. El primer tipo se emplea cuando la dosis se necesita en un momento o momentos diferentes del de la administración, y el segundo cuando se requiere liberar gradualmente una cantidad mayor de sustancia activa a lo largo de un periodo de tiempo prolongado para reducir así la frecuencia de administración.

Aunque existen muchas vías de administración, los medicamentos por vía oral suponen el 90% de todos los fármacos que se recetan. En ese caso, el fármaco administrado en forma de comprimido, cápsula, gránulo o jarabe es degradado por los ácidos y enzimas gástricas, tras lo cual es metabolizado por el hígado y posteriormente absorbido.

Control de calidad mediante análisis de textura

Los fármacos de liberación controlada son cada vez más frecuentes en el tratamiento de enfermedades crónicas como las cardiopatías o el cáncer, así como en trastornos de la salud de incidencia creciente como la enfermedad de Alzheimer o la obesidad. Para asegurar la funcionalidad, durante la fabricación debe mantenerse un estricto control de calidad en relación a las propiedades mecánicas responsables de la interacción con las barreras biológicas o de la regulación de la velocidad de difusión. Para lograr los resultados deseados es recomendable comprobar primero las propiedades de cada componente y después del producto final. El uso de análisis de textura permite a los fabricantes farmacéuticos cumplir los criterios de calidad previamente definidos en cuanto a las características físicas de los distintos componentes y del producto final.

Comprimidos comprobados

Los comprimidos constituyen la forma farmacéutica más habitual; entre sus distintas formulaciones figuran los comprimidos de disolución rápida, autorreparables o de liberación prolongada. La formulación de los comprimidos viene determinada por la compresibilidad y compactabilidad de cada componente. Por consiguiente, para evaluar el comportamiento del producto a granel y de las distintas formas farmacéuticas sólidas, en primer lugar es necesario determinar la compresibilidad del polvo y el efecto que tiene sobre los comprimidos la geometría de mecanizado. Para medir las propiedades de compresión de un polvo puede utilizarse un accesorio de compactación de polvo fijado a un analizador de textura TA.HD*plus* como simulador de compactación en equipos de mecanizado «F»: dos sondas verticales con muescas para alojar el polvo comprimen la muestra dándole forma de comprimido (véase la figura 1). Midiendo la fuerza necesaria para comprimir la muestra se obtiene información sobre las propiedades de compactación del polvo.

Figura1

Como existen comprimidos de todos los tamaños y formas, los distintos tipos sólo pueden compararse si se conoce su resistencia a la tracción. La resistencia a la tracción es un buen indicador de la capacidad de un comprimido de soportar los rigores de los procesos de producción, el transporte y el uso. Existen diferentes formas de medir dicha resistencia. Como los comprimidos suelen fracturarse por su diámetro, un método frecuentemente utilizado es la compresión diametral, en la que la muestra se comprime desde ambos lados determinándose la fuerza necesaria para la ruptura del comprimido. Los analizadores TA.XT*plus* y TA.HD*plus* se utilizan de forma generalizada para estos ensayos de aplastamiento diametral. Otro método conocido para medir las características de resistencia mecánica y el comportamiento de fractura es el ensayo de flexión de tres puntos (véase la figura 2). Para ello, el comprimido se monta sobre dos soportes inferiores, tras lo cual se hace descender so-

Figura2

TECNICA DE FLUIDOS

Flexicon

Liquid Filling

NUEVO DISTRIBUIDOR

BARCELONA: c/. Marina, 131 bis - 133 | 08013 Barcelona | Tel.: 902 901 498 | Fax: 902 947 822 | tdf@tecnicafluidos.es
MADRID: c/. Cabo de Trafalgar, 2 | 28500 Arganda del Rey | Tel.: 918 757 656 | Fax: 918 757 657 | tdfmadrid@tecnicafluidos.es
www.tecnicafluidos.es

bre él una sonda hasta que el comprimido se fractura, lo que permite calcular la fragilidad del producto.

Doble acción

Para mejorar la eficacia a lo largo del tiempo, a menudo se utilizan formas farmacéuticas bicapa que combinan una dosis de liberación inmediata para proporcionar alivio rápido y una dosis de liberación controlada para mantener el efecto terapéutico. El accesorio de cizalla para comprimidos bicapa se ha desarrollado específicamente para evaluar las características físicas de los principios activos ante esfuerzos elevados. A menudo, los principios activos requieren formulaciones a medida para superar obstáculos como un punto de fusión bajo o una mala compresibilidad. Con el fin de evaluar la fuerza necesaria para separar las dos capas en un comprimido bicapa, la muestra se sitúa en la cavidad central de una cuchilla similar a una guillotina y se comprime hasta que las capas se separan por cizallamiento (véase la figura 3). Esta prueba ayuda a los

Figura 3

fabricantes a optimizar la formulación a fin de lograr una adhesión perfecta entre las dos capas del comprimido.

El recubrimiento, a prueba

A menudo, los comprimidos se recubren con una película que cumple diferentes funciones: desde una mejor estética hasta el enmascaramiento del sabor y olor o la facilitación de la deglución, pasando por el incremento del plazo de caducidad. Un aspecto problemático suele ser que los recubrimientos con películas de base

Figura 4

acuosa tienden a concentrar las tensiones locales y llevan a la aparición de grietas, exfoliación marginal y pelado. Para evaluar con precisión esos riesgos, Stable Micro Systems ha desarrollado un accesorio para medir la adhesión del recubrimiento de comprimidos, que determina la fuerza necesaria para separar un comprimido de su recubrimiento (véase la figura 4). Mediante un bisturí se elimina el recubrimiento de la circunferencia perimetral del comprimido, dejando únicamente el recubrimiento de las caras superior e inferior. Las cavidades inferior y superior del dispositivo se cubren con cinta adhesiva de dos caras, tras lo cual se coloca en la cavidad inferior el comprimido preparado. Para el ensayo, la sonda superior del dispositivo desciende sobre el comprimido con una fuerza determinada y durante un tiempo definido. Una vez que la muestra ha quedado totalmente comprimida en ambas cavidades, asegurando así un contacto completo del recubrimiento con el adhesivo, se retira la sonda superior, con lo que se desprende uno de los dos recubrimientos, el superior o el inferior. La fuerza máxima requerida para separar el comprimido del recubrimiento se conoce como «fuerza de adhesión del recubrimiento».

Tradicionalmente, para determinar las propiedades de tracción de las películas poliméricas se utilizaban pinzas de tracción o neumáticas, pero la reproducibilidad de los resultados se veía dificultada por la distribución poco uniforme de la presión sobre la superficie de la muestra. En cambio, el soporte de sujeción de películas permite sujetar pequeños fragmentos de película en una configuración circular, con lo que la presión se distribuye de forma homogénea a lo largo de la circunferencia de la muestra. Un ensayo de punción con una sonda esférica determina la resistencia a la ruptura de la película, así como su resiliencia, rigidez y relajación (véase el gráfico 1).

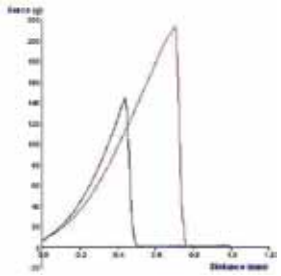

Gráfico 1

Las cápsulas duras de dos componentes también son una forma farmacéutica muy frecuente. La precisión en la medida de su dureza y flexibilidad es esencial en las pruebas iniciales de la formulación. Estas propiedades determinan su resistencia a diferentes condiciones de producción y almacenamiento. El accesorio de tracción para cápsulas aporta un nuevo método para determinar la fuerza necesaria para hendir una mitad de una cápsula de gel duro. En aplicaciones de cápsulas de gel blando también puede utilizarse el analizador de textura TA.XT*plus* para medir la resistencia de sellado y el punto de ruptura. Para el ensayo se utiliza una sonda cilíndrica de tamaño mayor al de la cápsula a caracterizar; según la fuerza aplicada, la sonda perfora o comprime la cápsula a lo largo de la línea de sellado.

Pequeños pero potentes

A menudo, los polvos farmacéuticos se someten a una modificación de las partículas (p.ej. granulación) antes de compactarse. Inevitablemente, esto cambia sus propiedades de deformación y densificación.

Figura 5

STX medical

NOSOTROS LO LLEVAMOS

Las soluciones hospitalarias de STX Medical.
La logística al servicio de la ciencia.

En STX Medical sabemos muy bien cómo acortar los tiempos en la prestación del servicio cuando del beneficio sanitario se trata. Con la más completa cobertura en España y Portugal a disposición de la salud.

STX Hospital

Almacenamiento y picking en plataforma STX (Micrologística) · Abastecimiento del almacén en Hospital o Cliente final · Control de stock y posicionamiento en planta · Lavado, esterizilación y reposición de instrumental · Transporte Urgente 24x7. Tiempos de respuesta de 2-4 horas en España y Portugal. 365 días al año.

stxmedical.com

Logística en el Sitio · Distribución Temperatura Controlada · STX Medical 8 treinta · STX Medical 10 · STX Medical 12

902 90 10 90

Lo mismo ocurre con los microgránulos, cuya forma esférica facilita la aplicación de recubrimientos poliméricos haciéndolos idóneos para la liberación controlada de fármacos. Con una sonda cilíndrica es posible medir la resistencia a la fractura de una única partícula (véase la figura 5); este valor es indicativo de su velocidad de disolución y liberación de principio activo. Sin embargo, si los gránulos o microgránulos son de forma irregular, el ensayo con una única partícula da lugar a resultados poco precisos y reproducibles, ya que los parámetros pueden variar mucho de una muestra a otra. Por ello resulta preferible analizar una superficie de muestra mayor a fin de promediar las diferencias. El dispositivo de compactación de gránulos utiliza una sonda cilíndrica de tamaño similar a la zona ensayada para medir la dureza y compresibilidad de las muestras (véase la figura 6).

Figura 6

Deglución sencilla

El envejecimiento gradual de la población conlleva el aumento de problemas de salud asociados, como la disminución de la capacidad de deglución. Los medicamentos solubles o granulados permiten una administración fácil y cómoda a personas de todas las edades. Para evaluar formas farmacéuticas nuevas como éstas resulta crucial cuantificar sus propiedades de liberación. En un ensayo sencillo (véase la figura 7) para calcular los tiempos de desintegración y disolución de un comprimido, la muestra se fija a una sonda cilíndrica de extremo plano que se introduce en saliva simulada o agua. Después, mediante el analizador de textura TA.XT*plus* se mide la variación de la distancia durante la desintegración del comprimido sumergido. Los resultados de este ensayo se muestran en el gráfico 2, que compara las velocidades de desintegración de diferentes comprimidos.

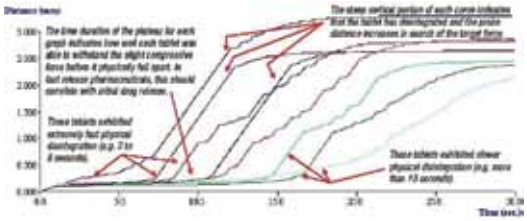

Gráfico 2

Otro parámetro decisivo en formulaciones de liberación controlada o prolongada es el cambio de dimensiones asociado a la hidratación de la matriz y su consiguiente esponjamiento. Una vez hidratados, en los comprimidos se forman capas gelatinosas que se disuelve sucesivamente. En los sistemas de liberación controlada en los que la sustancia activa se libera por hidratación secuencial de sus capas superficiales resulta esencial medir el grosor de los geles. Para simular la dinámica del gel se fija una muestra a una placa de Petri y se introduce en un vaso de disolución lleno de líquido para que éste penetre a fondo. El esponjamiento puede cuantificarse calculando la variación de la fuerza necesaria para comprimir la muestra a medida que se hincha o midiendo la diferencia en la distancia recorrida al aplicar una fuerza constante.

Las microcápsulas y perlas de alginato se utilizan habitualmente para la liberación lenta de fármacos en aplicaciones hidrosolubles en las que la eficacia del fármaco depende de las propiedades de la membrana capsular. Mediante una sonda cilíndrica, el analizador de textura cuantifica la resiliencia de la superficie de la perla midiendo la fuerza necesaria para comprimir la muestra. La misma sonda puede usarse también para medir las características de ruptura de la perla ajustando la distancia de impacto entre un 25% y un 90% de la presión aplicada. La sonda puede realizar un ensayo de relajación ajustando las opciones del ensayo de resiliencia para que se continúe aplicando la fuerza durante un tiempo determinado.

Figura 7

AM ACCUM UT FACIENIM VELLUPTAT ET RES ALITATET VOLOREP EROVID EXERROVIDUCI VELICIM ENDANT AUT ES EST EUM VELENE VELICTEMPOR MAGNIHIEHEM INCLA IGNOXIMORDIT IN TANULIS DISSIMO

Conclusión

A pesar de su estructura compleja y sus sofisticados mecanismos de dosificación, las formas farmacéuticas de liberación controlada son cada vez más frecuentes en productos de venta libre de uso común como vitaminas o analgésicos. Una estructura física óptima maximiza la eficacia al tiempo que disminuye el riesgo de reacciones adversas, utilizando sustancias activas que ejercen su efecto únicamente en las zonas que requieren la medicación prolongada o recurrente.

El análisis de textura permite medir de forma fiable y reproducible diferentes propiedades mecánicas de las formas farmacéuticas de liberación controlada, lo cual permite a los fabricantes de medicamentos evaluar y mejorar sus productos. Los ensayos exhaustivos ayudan a identificar formulaciones óptimas de liberación controlada que mejoren la estabilidad y la eficacia prolongada del producto. Estas técnicas garantizan prácticas óptimas en el control de calidad, algo imprescindible en un sector muy competitivo y sometido a una estricta reglamentación. ⏮

Operador Logístico Farmacéutico

- Almacenaje y gestión de pedidos < +25° C
- Almacenaje y gestión de pedidos +2° C +8° C
- Retirada de muestras y Muestroteca
- Gestión de pedidos de material promocional
- Gestión de devoluciones
- **Fabricación parcial de medicamentos en envases secundarios** (etiquetado; reestuchado; cambios de presentación)
- **Agrupaciones promocionales** (retractilado; sleevers; kits; montaje de expositores)

Medicamentos de uso humano · Medicamentos de uso veterinario · Cosméticos · Sanitarios · Complementos alimenticios

pickingfarma

www.pickingfarma.com · telf.: 93 582 95 00