

Concepto y clasificación formas farmacéuticas

1. Repaso definiciones
2. Concepto de preformulación
3. Aspectos biofarmacéuticos
 1. Biodisponibilidad
 2. Vía de administración
 3. Factores limitativos
4. Aspectos fisicoquímicos y farmacotécnicos
 1. Tamaño de partícula
 2. Polimorfos
 3. Punto de fusión
 4. Solubilidad
 1. Determinación pKa. Dependencia del pH
 2. Influencia temperatura
 3. Coeficiente de reparto
 4. Solubilización
 5. Velocidad de disolución.
 5. Propiedades de flujo
 6. Estabilidad.
5. Formas Farmacéuticas
 1. Liberación inmediata
 2. Liberación modificada

- La Farmacia Galénica es la ciencia que enseña a **preparar medicamentos estables, seguros y eficaces.**
- **MEDICAMENTO**, según la nueva ley del medicamento, es toda sustancia medicinal y sus asociaciones o combinaciones, destinada a prevenir, diagnosticar, curar o aliviar cualquier tipo de enfermedad.
- **SUSTANCIA MEDICINAL, FARMACO O PRINCIPIO ACTIVO** es una materia, sea cual fuere su origen, a la que se atribuye propiedad medicamentosa.

- Normalmente, un principio activo no puede utilizarse directamente como medicamento. Es necesario adicionarle otras materias denominadas **EXCIPIENTES** que sirven de vehículo para su administración.
- El principio activo adicionado de excipientes y preparado para ser administrado al organismo constituye una **FORMA FARMACÉUTICA, FORMA DE DOSIFICACION O FORMA GALÉNICA**. Son formas farmacéuticas, por ejemplo, los comprimidos, los inyectables, los supositorios, etc.

- **FORMAS FARMACEUTICAS,**
 - 1) **ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA**, que es un medicamento con una forma farmacéutica determinada de composición definida, con una dosificación específica, acondicionado para la dispensación al público e inscrito en el Registro de Especialidades Farmacéuticas.
 - 2) **FORMULA MAGISTRAL**, que es un medicamento destinado a un paciente individualizado, preparado por el farmacéutico a partir de una prescripción médica.
 - 3) **PREPARADO o FORMULA OFICIAL**, que es un medicamento elaborado y garantizado por el farmacéutico, dispensado en su oficina o servicio de farmacia y descrito en el Formulario Nacional.

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salir

Módulo: Farmacocinética

La Biofarmacia se ocupa de las relaciones entre las propiedades físico-químicas del fármaco en la forma de dosificación y las respuestas farmacológicas, toxicológicas o clínicas observadas tras su administración.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Biodisponibilidad

Farmacocinética

Aclaramiento

Metabolismo

Absorción: Análisis

Bioequivalencia

Transporte

Administración

Referencias

PK 2.1

Consideraciones previas

- Propiedades farmacodinámicas
- Finalidad terapéutica
- Toxicidad
- Reacciones adversas

- Características farmacocinéticas
 - Dosis
 - Intervalo de dosificación
- Características del paciente
- Aceptación medicamento
- Coste

Aspectos Biofarmacéuticos

Biodisponibilidad
Vía de administración
Características biofarmacéuticas de la formulación

Aspectos fisicoquímicos y farmacotécnicos

- Cristalinidad y Polimorfismo
- Punto de fusión
- Solubilidad

- Fluidez
- Estabilidad
- Compatibilidad

Módulo de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salir

Módulo: Farmacocinética

Diferentes Vías de Administración

Enteral routes:

Parenteral routes:

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Introducción

Biodisponibilidad

Farmacocinética

Aclaramiento

Metabolismo

Absorción-Análisis

Bioequivalencia

Transporte

Administración

Referencias

PK.10.1

Módulo de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salir

Módulo: Sistemas de administración oral

Disolución

Introducción

Para que el fármaco en una forma de dosificación sea biodisponible en el organismo los tres siguientes procesos están implicados:

Disgregación

DISOLUCIÓN

Fármaco en solución en el lugar de absorción

ABSORCIÓN

Fármaco en la circulación sistémica

Absorción

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores físico-químicos

Factores de la formulación

Ensayo

Controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BAE Normativas

Referencias

CCS.3a.7

- Los estudios de preformulación consisten en la aplicación de los conceptos biofarmacéuticos a las características fisicoquímicas del principio activo con el objetivo de diseñar el sistema de liberación adecuado, es decir la forma farmacéutica.
- Enlace recomendado:
 - <http://www.pharmquest.com/source/ddg/steps/preclinical/preformulation/index.html>

- La caracterización del fármaco es uno de los pasos fundamentales durante la preformulación e incluye el estudio de:
 - Solubilidad intrínseca y pKa
 - Velocidad de disolución
 - Coeficiente de reparto
 - Perfil de estabilidad química
 - Propiedades cristalinas y existencia de polimorfos
 - Tamaño de partícula y superficie específica.

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de M: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Módulo: Farmacia Básica

Solubilidad

Parámetros que influyen en la solubilidad:

Estructura molecular

Características cristalinas

Temperatura

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Equilibrio ácido-base

Solubilidad

Definiciones

Producto de solubilidad

Efectos de los Parámetros

Solubilidad vs pH

Reparto

Tensiactivos

Propiedades coligativas

Referencias

BP 3c: 1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de M: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Módulo: Farmacia Básica

Solubilidad

Parámetros que influyen en la solubilidad:

Características cristalinas:

Polimorfismo: Polimorfos son diferentes formas cristalinas de la misma sustancia. Cada forma tiene diferente estructura o red cristalina y diferentes entalpías de enlace. Ello resulta en distintas entalpías de disolución (H_{50}). Como regla general el polimorfo menos estable posee mayor solubilidad acuosa y por tanto mayor velocidad de disolución.

Formas amorfas: Las formas amorfas no poseen una estructura cristalina y son generalmente más solubles que las formas cristalinas de la misma sustancia.

Solvatos: Son formas cristalinas que incluyen moléculas del solvente en su red cristalina. En general el solvato tiene una solubilidad inferior y menores velocidades de disolución en el disolvente de solvatación.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Equilibrio ácido-base

Solubilidad

Definiciones

Producto de solubilidad

Efectos de los Parámetros

Solubilidad vs pH

Reparto

Tensiactivos

Propiedades coligativas

Referencias

BP 3c: 3

Biofarmacia Moderna V6

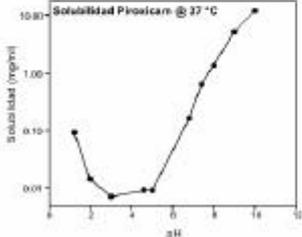
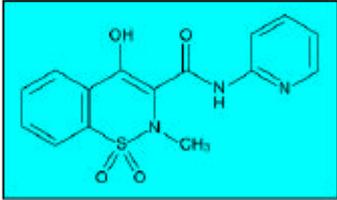
Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salir

Módulo: Farmacia Básica

Solubilidad

Solubilidad vs pH:

El pH de la disolución tiene un efecto muy pronunciado sobre la solubilidad de **ácidos** y **bases** débiles. Por encima del pKa para ácidos y por debajo del pKa para las bases, la solubilidad se incrementa a un factor de 10 por cada unidad de pH. Este cambio en la solubilidad con el pH es muy importante para la absorción de algunos fármacos p. ej. Aspirina, motrin, naproxeno.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Equilibrio ácido-base

Solubilidad

Definiciones

Producto de solubilidad

Efectos de los Parámetros

Solubilidad vs pH

Reparto

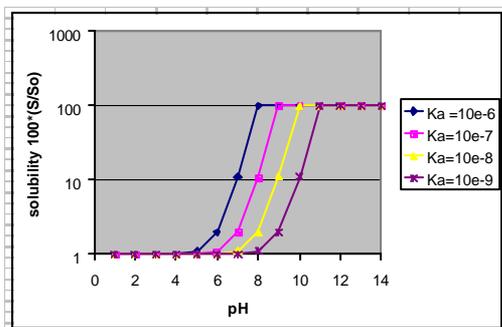
Tensioactivos

Propiedades coligativas

Referencias

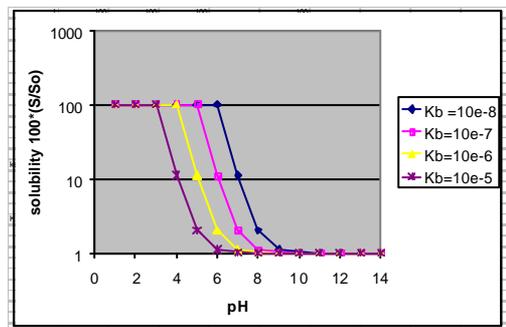
BP 3d.1

pH of dissolution medium



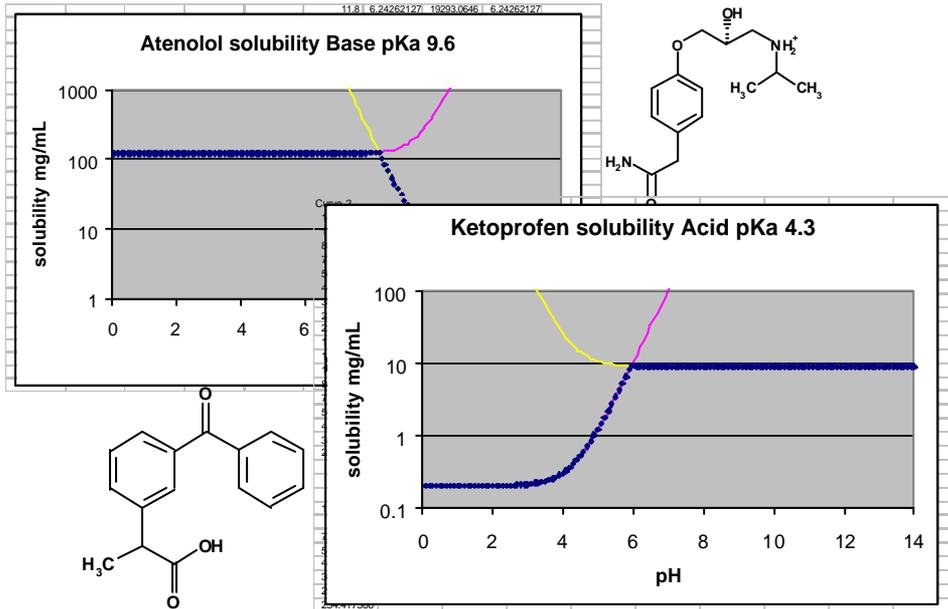
$$S_a = S_0 \cdot \left(1 + \frac{K_a}{[H_3O^+]} \right)$$

Weak acids



$$S_b = S_0 \cdot \left(1 + \frac{[H_3O^+]}{K_a} \right)$$

Weak bases

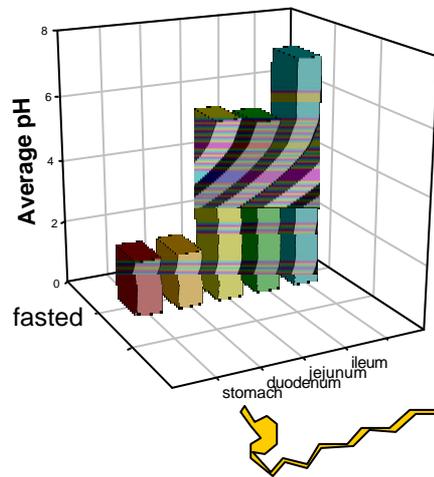
**pH of dissolution medium**

Drug	MW	LogD@pH	Sol(mg/mL)@pH	pKa
Propranolol HCl	259.34	-0.23@4	25@7.2	Base 9.5
Metoprolol tartrate	267.36	-1.72@4	3@3	Base 9.7
Ketoprofen	254.28	1.22@6	0.205@2	Acid 4.3
Ranitidine HCl	314.40	0.27@10.5	660@4	Acid pKa ₁ 8.64 Acid pKa ₂ 2.23
Atenolol	266.34	-1.84@4	30.9@9	Base 9.6
Furosemide	330.74	-0.9@7.4	2.25@7.2	Acid pKa ₁ 3.32 Acid pKa ₂ 10.46
Piroxicam	331.35	0.72@6.6	0.11@6.6	Base pKa ₁ 1.86 Acid pKa ₂ 5.46

Data from Gastroplus 3.1.3.

Average physiological pHs in GI tract. Fasted/fed

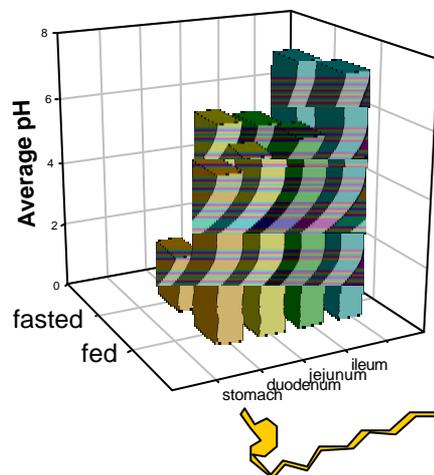
Site	fasted
Stomach	1.4 - 2.1
Duodenum	4.9 - 6.4
Jejunum	4.4 - 6.5
Ileum	6.5 - 8.0



Adapted from Dressman et al. *Pharm.Res* 15(1) 11-22(1998)

Average physiological pHs in GI tract. Fasted/fed

Site	fasted	fed
Stomach	1.4 - 2.1	3.0 - 7.0
Duodenum	4.9 - 6.4	5.1 - 5.2
Jejunum	4.4 - 6.5	5.2 - 6.2
Ileum	6.5 - 8.0	6.8 - 8.0



Adapted from Dressman et al. *Pharm.Res* 15(1) 11-22(1998)

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

Factores que influyen en la velocidad de disolución

Factores fisicoquímicos:

pH / Solubilidad Forma cristalina

Mojabilidad Tamaño de partícula

Otros factores fisicoquímicos que influyen en la velocidad de disolución de una partícula de fármaco son:

Temperatura	Condición del medio de disolución
Velocidad de agitación	Viscosidad
Densidad	Difusividad
Complejación entre el soluto y el solvente	

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

CCS, 2017

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

Factores que influyen en la velocidad de disolución

Factores de la Formulación:

Disgregantes Aglutinantes Lubricantes

Diluyentes Agentes de granulación

Factores de la Forma Farmacéutica:

Procedimientos de fabricación, tamaño de gránulo, interacciones fármaco-excipiente, fuerza de compresión, disagregación, almacenamiento de la forma farmacéutica, . . . etc..

Dispositivos de ensayos de disolución y parámetros de ensayo

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Introducción

Historia

Teoría

Factores fisicoquímicos

Factores de la formulación

Ensayo

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

CCS, 2017

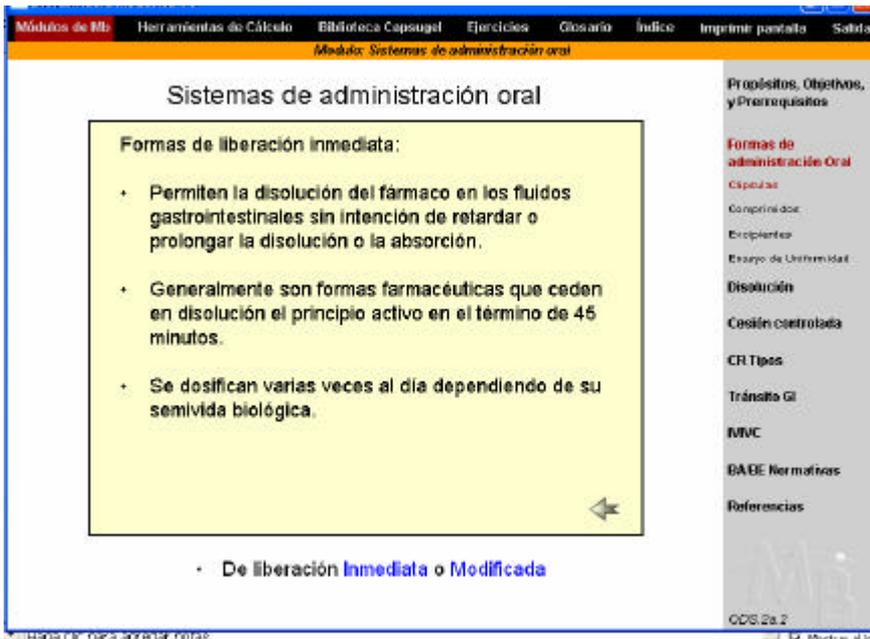
- **Forma farmacéutica de APLICACION TOPICA; (uso externo).**

Este tipo de formas farmacéuticas presupone que no hay absorción del principio activo o bien que la velocidad de absorción es despreciable, de tal modo que nunca se alcanzan en sangre niveles suficientes para que aparezca cualquier tipo de respuesta farmacológica; en otras palabras, se persiguen efectos terapéuticos localizados cerca del punto de aplicación.

- **Forma farmacéutica de ACCION SISTEMICA** destinada a ejercer su efecto en el organismo en conjunto. En este caso se denomina y presupone una absorción del principio activo que pasa a la sangre, distribuyéndose por todo el organismo hasta alcanzar la biofase o lugar de acción. Este tipo de formas también se habían denominado de **uso interno**.

- Formas farmacéuticas de Liberación inmediata:
La liberación de la sustancia activa no está deliberadamente modificada por un diseño de formulación particular ni por un método de fabricación especial. La velocidad de disolución del principio activo depende de sus propiedades intrínsecas.

Ejemplo aplicado a la vía oral:



Módulos de BB. Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salir

Modulo: Sistemas de administración oral

Sistemas de administración oral

Formas de liberación inmediata:

- Permiten la disolución del fármaco en los fluidos gastrointestinales sin intención de retardar o prolongar la disolución o la absorción.
- Generalmente son formas farmacéuticas que ceden en disolución el principio activo en el término de 45 minutos.
- Se dosifican varias veces al día dependiendo de su semivida biológica.

• De liberación **Inmediata** o **Modificada**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cosión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

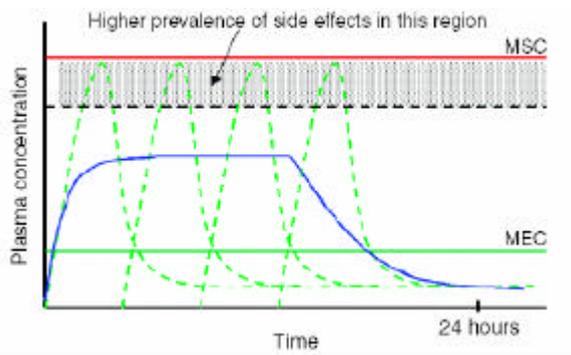
Referencias

QDS.2a.2

- Formas de liberación modificada:

La velocidad y lugar de liberación de la sustancia activa es diferente del de la forma de liberación inmediata del mismo principio activo. Esta modificación se consigue por un diseño de la formulación o por un método de fabricación especial.

- Controlada
- Prolongada
- Retardada
- Pulsátil



- Beneficios terapéuticos
- Reducción efectos adversos
- Aceptación del paciente
- Reducción de costes

Módulos de Mh Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Módulo: Sistemas de administración oral

Sistemas de administración oral

Formas de cesión modificada:

Las características de liberación del fármaco (perfil temporal y/o lugar) se diseñan para alcanzar objetivos terapéuticos o prácticos no ofrecidos por las formas farmacéuticas convencionales (como las disoluciones o las formas de liberación inmediata). Las formas de cesión **retardada** y de cesión **prolongada** son dos modalidades de las formas de cesión modificada.

- De liberación **Inmediata** o **Modificada**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Capsulas

Comprimidos

Endrietas

Enzayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

IVVC

BABE Normativas

Referencias

- Ejemplos vía oral:

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de Mh Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimir pantalla Salida

Módulo: Sistemas de administración oral

1. Sistemas difusionales

A. Sistemas Reservorio

El fármaco está contenido en un reservorio que está a su vez rodeado por una membrana polimérica insoluble en agua.

El fármaco difunde a través de la membrana y la velocidad de cesión está determinada por el tipo de membrana (el tipo de membrana depende de su porosidad, espesor, etc.).

Ej. Nitro-Bid (Marion)
Nitospan (Rhone-Poulenc-Rorer)
Measurin (Sanofi-Winthrop)

Sistema matricial

Expresión matemática

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Difusión

Disolución

Difusión y Disolución

Cinética

Intercambio iónico

Circos sistemas

Tránsito GI

IVVC

BABE Normativas

Referencias

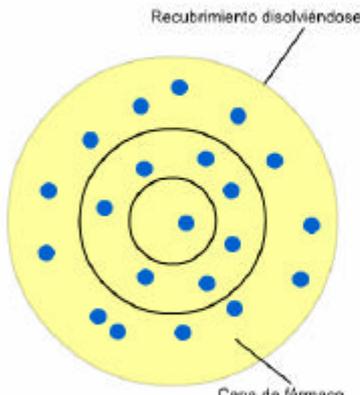
CCS Da 7

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de M: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimi pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

2. Sistemas controlados por disolución



Recubrimiento disolviéndose

Capa de fármaco

La cesión del fármaco se retarda gracias a las diferentes velocidades de disolución del recubrimiento alrededor del principio activo.

Las formas farmacéuticas con recubrimiento entérico son un ejemplo clásico de estos sistemas pero no se consideran verdaderas formas de cesión controlada.

Ej.) Contac (SKB)
Diltiazem (Marion)

[Expresión matemática](#)

Propósitos, Objetivos, y Prerequisitos
Formas de administración Oral
Disolución
Cesión controlada
CR Tipos
Difusión
Difusión y Disolución
Osmótica
Intercambio iónico
Otros sistemas
Tránsito GI
MVC
BABB Normativas
Referencias

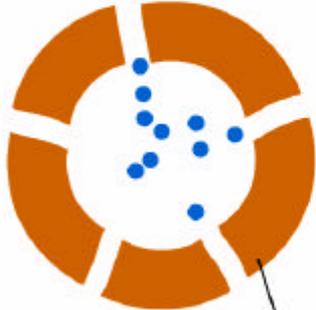
QOS De f

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de M: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimi pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

3. Sistemas controlados por difusión y disolución



Complejo parcialmente soluble en agua

El núcleo con el fármaco está rodeado de un polímero parcialmente soluble en agua.

La cesión del fármaco depende de la disolución de partes de la membrana y la posterior difusión del fármaco a través de los agujeros (poros) generados en el polímero.

[Expresión matemática](#)

Propósitos, Objetivos, y Prerequisitos
Formas de administración Oral
Disolución
Cesión controlada
CR Tipos
Difusión
Difusión y Disolución
Osmótica
Intercambio iónico
Otros sistemas
Tránsito GI
MVC
BABB Normativas
Referencias

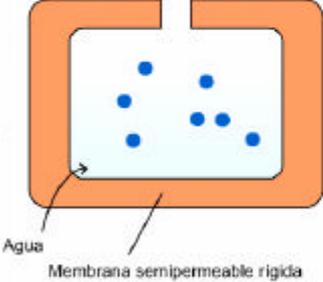
QOS De f

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imaginó pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

4. Sistemas controlados osmóticamente



Agua

Membrana semipermeable rígida

El fármaco osmóticamente activo en el núcleo está recubierto con una membrana semipermeable, es decir, que es permeable sólo al agua.

El fármaco se bombea fuera del dispositivo a través del orificio a una velocidad equivalente al flujo de agua que ingresa en el núcleo multiplicado por la concentración del fármaco.

Ej.) GITS by Alza Corp, Procardia-XL

[Expresión matemática](#)

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cosión controlada

CR Tipos

Difusión

Difusión

Difusión y Difusión

Osmótica

Intercambio iónico

Otros sistemas

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

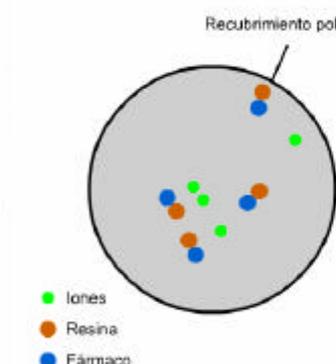
CCS. De 7

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imaginó pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

5. Sistemas de intercambio iónico



Recubrimiento polimérico

● Iones

● Resina

● Fármaco

El fármaco unido a la resina se libera mediante intercambio con iones como Cl^- o H^+ , que están presentes en el tracto gastrointestinal.

Una vez liberado el fármaco difunde fuera de la resina hacia el medio líquido.

Ej.) Dextrometorfano, Anfetamina (en el pasado)

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cosión controlada

CR Tipos

Difusión

Difusión

Difusión y Difusión

Osmótica

Intercambio iónico

Otros sistemas

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

CCS. De 7

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimi pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

5. Sistemas de intercambio iónico

Para fármacos catiónicos:

$$\text{H}^+ + \text{Resina} - \text{SO}_3^- - \text{Fármaco}^+$$

$$\rightleftharpoons \text{Resina} - \text{SO}_3\text{H} + \text{Fármaco}^+$$

Para fármacos aniónicos:

$$\text{Cl}^- + \text{Resina} - [\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+ - \text{Fármaco}^-$$

$$\rightleftharpoons \text{Resina} - [\text{N}(\text{CH}_3)_3]^+ \text{Cl}^- + \text{Fármaco}^-$$

El fármaco unido a la resina se libera mediante intercambio con iones como Cl^- o H^+ , que están presentes en el tracto gastrointestinal.

Una vez liberado el fármaco difunde fuera de la resina hacia el medio líquido.

Ej.) Dextrometorfano, Anfetamina (en el pasado)

Propósitos, Objetivos, y Prerequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cosión controlada

CR Tipos

Difusión

Difusión

Difusión y Difusión

Osmótica

Intercambio iónico

Otros sistemas

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

QOS De 1

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de BB: Herramientas de Cálculo Biblioteca Capsugel Ejercicios Glosario Índice Imprimi pantalla Salida

Modulo: Sistemas de administración oral

6. Otros sistemas

Formulaciones pH-independientes

Fármacos de carácter ácido o base débil con agentes tampón se recubren con un film polimérico permeable al fluido gastrointestinal.

Según permea el fluido gastrointestinal a través del polímero, los tampones de la formulación reajustan el pH para mantener el pH constante en la forma farmacéutica y a su vez una cesión más constante del fármaco.

Así pues, la cesión del fármaco es independiente del pH del líquido que rodea la forma farmacéutica.

Formulaciones con densidad alterada

1. Alternativa de alta densidad: La forma de dosificación con una densidad mayor que la del contenido gástrico tiende a hundirse, prolongando el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal.
2. Alternativa de baja densidad: El portador del fármaco es un amazón o estructura globular con menor densidad aparente que la del fluido gástrico. Por tanto, flota en dicho fluido prolongando el tiempo de tránsito en el tracto gastrointestinal.

Propósitos, Objetivos, y Prerequisitos

Formas de administración Oral

Disolución

Cosión controlada

CR Tipos

Difusión

Difusión

Difusión y Difusión

Osmótica

Intercambio iónico

Otros sistemas

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

QOS De 1

