



Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Formas Orales Sólidas de Liberación Inmediata

IR Oral Dosage Forms

M^a del Val Bermejo Sanz, Ph.D.
 Associate Professor of Pharmaceutics
 Depto. Farmacia y Tecnología Farmacéutica
 Facultad de Farmacia. Universidad de Valencia
 España




Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica

© Marival Bermejo 1

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Oral IR-MR dosage forms

- Capsules vs tablets
- Capsules
 - Ingredients of shell:
 - Gelatin, others
 - Hard vs Soft
 - Advantages, disadvantages
 - ingredients
 - controls: shell and capsules
- Tablets
 - Ingredients in conventional tablets
 - Influence of ingredients on dissolution rate
 - Controls
 - Other types of tablets



Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica

© Marival Bermejo 2

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Sistemas de administración oral



Se pueden dividir en:

- Comprimidos y Cápsulas
- De liberación **Inmediata** o **Modificada**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias



Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica

© Marival Bermejo 3

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: 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

Cesión controlada


CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias



Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica

© Marival Bermejo 4

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna V6

Módulos de MB | 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

Cápsulas

Comprimidos

Escopías

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BADE Normativas


Referencias

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 5

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Capsules and Tablets: advantages

- Protection of active substance against external agents
 - Shell in capsules, coating in tablets
- Accuracy in dose administration:
 - Vs spoons and other devices used by the patient
- Masking organoleptic characteristics
- Easy identification
- Possible formulation of incompatible substances together in the dosage form

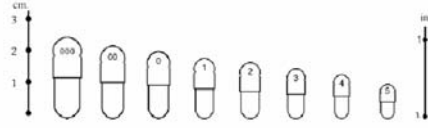


UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 6

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Capsules vs Tablets

- Flexibility of formulation:
 - Easy compounding
 - Possible Mixing and Filling
 - Lower number of excipients
- High accuracy in content with liquid fillings
- Rapid drug release possible
- Use in clinical studies



UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 7

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Capsules vs Tablets

- No possibility of fractioning dosage form
- More prone of adherence to esophagus
- Sensibility to temperature and humidity during storage.
 - Moisture shell content (13-15%)
 - If less : brittle
 - If more: soft and sticky
- Not adequate for highly hygroscopic drugs.
- Problems with high amounts of bulky materials
- Cross-linking

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 8

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Cápsulas

La palabra cápsula en farmacia hace referencia a un receptáculo fabricado con gelatina que se rellena con el (los) ingrediente(s) activo(s) y los excipientes. Las hay de dos tipos: Cápsulas duras y blandas.

Las cápsulas duras tienen dos piezas: cuerpo (o caja) y tapadera que ajustan una dentro de la otra.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 9

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR


Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Cápsulas

La palabra cápsula en farmacia hace referencia a un receptáculo fabricado con gelatina que se rellena con el (los) ingrediente(s) activo(s) y los excipientes. Las hay de dos tipos: Cápsulas duras y blandas.



Las cápsulas blandas están hechas de una sola pieza que se elabora y rellena en una sola operación. Su pared es más flexible y contiene líquidos no miscibles con agua.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC


BABE Normativas

Referencias


Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 10

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Cápsulas



Cápsulas blandas



Cápsulas duras

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 11

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Hard vs Soft

Characteristic	Hard	Soft
Shell	No Plasticized	plasticized
Content	Usually solids (liquids/semisolids possible)	Usually liquids
Manufacture	Forming shells+mixing and filling	Formed and filled in single operation
Closure	Mechanical interlocks or banding or liquid sealing	Sealed
Size/shape	limited	Many
Filling accuracy	2-5%	1-3%

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 12

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Suppositories

Twist-Coil

Specialties

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 13

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

CÁPSULAS DURAS

Número	000	00	0	1	2	3	4	5
Volumen (mL)	1.36	0.95	0.67	0.48	0.37	0.27	0.20	0.13

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 14

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Ingredients Capsules 1

- Shell
 - Gelatin:
 - Non toxic, easily soluble in intestinal fluids
 - Good film forming properties
 - Alternatives to gelatin
 - Starch hydrolysisate "Capill"
 - Thermoplastic Starch "VegaGels™"
 - Hydroxypropethyl cellulose "Vegicaps"
 - Plasticizers: Soft capsules (20-40%)
 - Colorants
 - Preservatives
 - Wetting agents and surfactants

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 15

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Ingredients Capsules 2

Drug
Drug+diluent
Drug+diluent+lubrificant
Microcapsules, granules, Tablets

powder pellets tablets

UNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 16

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Ingredients Capsules 3

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament de Farmàcia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 17

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

The Dipping Process of Making Hard Gelatin Capsules

Manufacturers in N. Amer.

- Shionogi Qualicaps
- Capsugel div. Pfizer
- Pharmaphil (Canada)

https://rxsecure.umaryland.edu/courses/PHAR535/lecture_handouts/PO_Supplements/535-TABCAP2002.pdf

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament de Farmàcia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 18

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Vehicles for liquid filling in capsules:

- Non volatile
- Water can not exceed 5% of content
- Exclude aldehydes as tend to cause cross-linking
- Able of flowing under gravity at $T^a < 35^{\circ}\text{C}$
- Visco properties: Clean break from dosing nozzle-

Absence of “stringing”

Examples:

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament de Farmàcia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 19

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Examples

Lipophilic liquid vehicles

Refined speciality oils	MCT's ¹ and related esters
Arachis oil	Akomed E
Castor oil	Akomed R
Cottonseed oil	Captex 355
Maize (corn) oil	Labrafac CC
Olive oil	Labrafac PG
Sesame oil	Lauroglycol FCC
Soybean oil	Miglyol 810
Sunflower oil	Miglyol 812
	Miglyol 829
	Miglyol 840
	Softisan 645

Quality may vary between different suppliers and also from batch to batch and should be routinely checked. The thermal history of excipients during manufacture should be recorded.

Source Capsugel

UNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament de Farmàcia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 20

Examples

Semi-solid lipophilic vehicles / Viscosity modifiers for lipophilic liquid vehicles

- Hydrogenated specialty oils
- Arachis oil: Groundnut 36
- Castor oil: Cutina HR
- Cottonseed oil: Sterotex
- Palm oil: Softisan 154
- Soybean oil: Akosol 407

- Aerosil
- Cetosteryl alcohol
- Cetyl alcohol
- Gelucires 33/01, 39/01, 43/01
- Glyceryl behenate (Complitol 888 ATO)
- Glyceryl palmitostearate (Precirol ATO 5)
- Softisans 100, 142, 378, 649
- Steryl alcohol

Quality may vary between different suppliers and also from batch to batch and should be routinely checked. The thermal history of excipients during manufacture should be recorded.

Table 5: Excipients compatible with hard gelatin capsule shells.

Solubilizing agents, surfactants, emulsifying agents adsorption enhancers

- Capryol 90
- Gelucire 44/14, 50/13
- Cremophor RH 40
- Imwitor 191, 308[®], 380, 742, 780 K, 928, 988
- Labrafil M 1944 CS, M 2125 CS

- Lauroglycol 90
- PEG MW > 4000
- Plurol Oleique CC 497
- Poloxamer 124 and 188
- Softigen 701, 767
- Tagat TO
- Tween 80

(1) Glycerin content < 5%
Quality may vary between different suppliers and also from batch to batch and should be routinely checked. The thermal history of excipients during manufacture should be recorded.

Table 6: Excipients compatible with hard gelatin capsule shells.

Examples

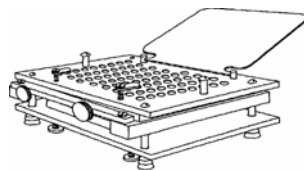
At the 100% level the following excipients are incompatible with hard gelatin capsule shells

Ethanol	PEG's of MW < 4000
Glycerin	Pharmasolve
Glycolfurool 75	Propylene glycol
MCM's	Span 80
- Akoline MCM, Capmul MCM, Imwitor 308 [®]	Transcutol P

(1) Glycerin content > 5%
Mixtures with compatible excipients may allow these to be used in lower concentrations. Limit must be determined experimentally.

Table 7: Excipients for liquid/semi-solid formulations.

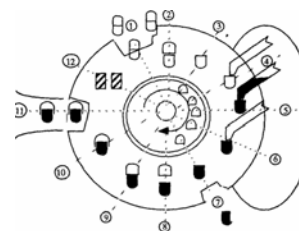
Manual Filling



Video: <http://www.capsuleworld.com/>

<http://www.capsugel.com/video/CapWM300.wmv>

Automatic Filling



CÁPSULAS DURAS: LLENADO INDUSTRIAL

Llenado de cápsulas de gelatina duras

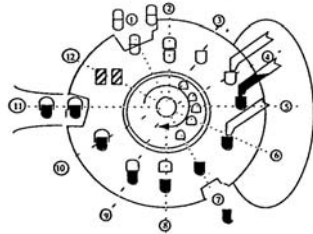


FIGURA 2.13. Llenado de las cápsulas a escala industrial: 1) alimentación y rectificación; 2) apertura de la cápsula; 3) colocación del cuerpo; 4-6) llenado del cuerpo de la cápsula; 7) rechazo de los cuerpos defectuosos; 8-10) ensamblado y cierre de la cápsula; 11) eyección de la cápsula llena y cerrada;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

CÁPSULAS DURAS: LLENADO INDUSTRIAL

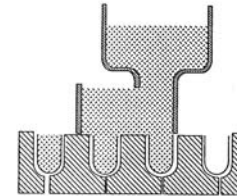


FIGURA 2.14. Esquema del sistema de disco.

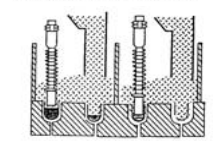


FIGURA 2.17. Esquema del sistema de llenado por pistones.

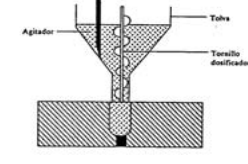


FIGURA 2.15. Esquema del sistema de tornillo.

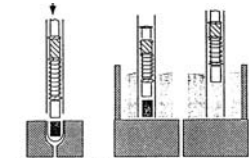


FIGURA 2.16. Esquema de un sistema alimentador compresor.

CÁPSULAS BLANDAS: MÉTODO DE PLACAS

Obtención de cápsulas de gelatina blanda

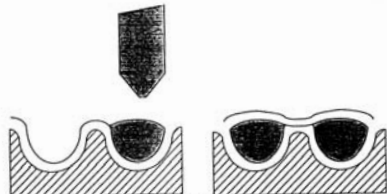
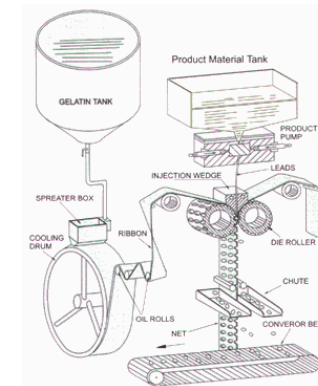
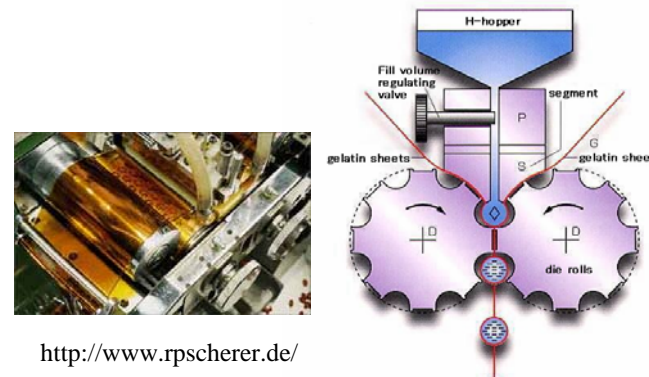
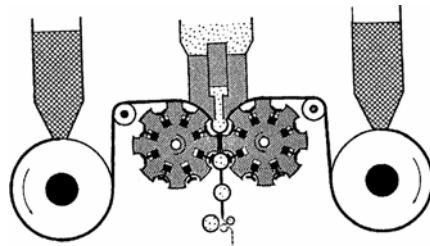


FIGURA 2.2. Esquema del procedimiento de Lipjohn para la preparación de cápsulas de gelatina blanda.

CÁPSULAS BLANDAS: MATRICES ROTATORIAS



Scherer Method for Soft capsules



<http://www.rpscherer.de/>

www.wbs.ne.jp/bt/tokai-cap/

CÁPSULA BLANDAS: PERLAS

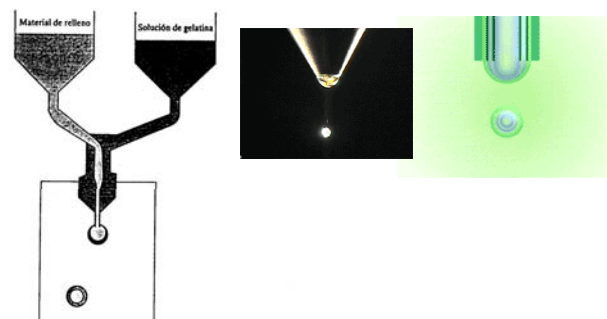


FIGURA 2.4. Esquema del método de goteo para la formación de cápsulas elásticas.

<http://www.jintanworld.com/english/capsule/seizo.html>

Sealing

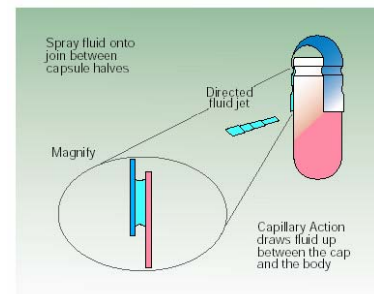


Figure 3: Illustration of spraying process to moisturize the space between cap and body of the capsule.

Source Capsugel

Banding



<http://www.qualicaps.com/>

Stages of the hard gelatin capsule sealing process

Stage	Process
1. Moisturizing	50:50 water/ethanol mixture sprayed onto join and capillary action draws liquid into the space between body and cap. Excess fluid removed by suction. Melting point of gelatin lowered by presence of water.
2. Warming	Application of gentle heat of approx. 45°C completes the melting over a period of about one minute and the two gelatin layers are fused together to form a complete 360° seal.
3. Setting	Gelatin setting or hardening process is completed while the product returns to room temperature. This process is best carried out on trays.

Table 9.

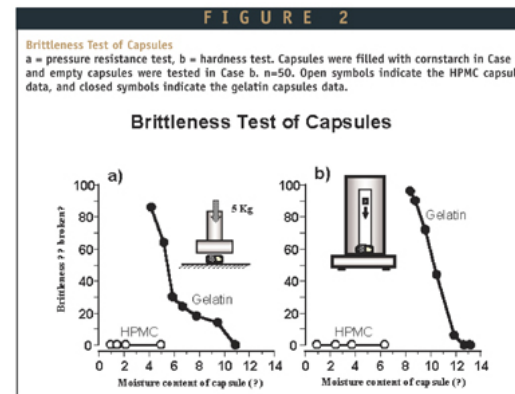
Comparison of the hard gelatin capsule sealing and banding technologies

Aspect	Capsule sealing using LEMS™	Capsule banding
Installation and start-up	Easy. Quick	Difficult. Time consuming
Machine operation	User friendly	User unfriendly
Initial capital costs	Low	High
Time for size change	~ 1 hour	~ 8 hours
Capsule rectification	No	Yes
Cleaning Time	2 - 3 hours	~ 12 hours
Sealed area	Large	Small area of band
Gelatin handling	No	Yes
Current maximum machine output	30,000 / hour	80,000 / hour
Solvent exhaust	Yes	No

Table 10.

Controles de la cubierta (cápsulas duras)

- Contenido en humedad
- Dimensiones
- Solubilidad
- Resistencia a la fractura
- Olor
- Defectos en la cubierta



<http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=30>

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Ensayo de disgregación

FARMACOPEA	TAMANO DE MUESTRA	TEMPERATURA (°C)	SOLUCION EMPLEADA	LIMITE DE TIEMPO (min) PARA EL PUNTO FINAL
Europea	6x1	36 a 38	Agua	30
Internacional	5	35 a 39	Agua	15
Japonesa	6x1	35 a 39	Solucion ácida CINa	20
Polaca	5	35 o39	Pepsina	15
Rusa	3x1	35 a 39	Agua	15
USP	6x1	35 o39	Agua	*

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 37

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Uniformidad de peso

Para las cápsulas, el ensayo de uniformidad de peso se cumple si el peso individual de cada cápsula se halla dentro del intervalo del 90% al 110% de peso medio.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 38

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

UNIFORMIDAD DE MASA

Forma farmacéutica	Masa media	Desviación en porcentaje
Cápsulas, granulados sin cubierta y polvos (en dosis únicas)	Menos de 300 mg 300 mg o más	10 7,5

Pesar individualmente 20 unidades o, para las preparaciones unidosis presentadas en envases individuales, el contenido de 20 unidades escogidas al azar y determinar la masa media.

- La masa individual de como máximo 2 de las 20 unidades puede desviarse de la masa media en un porcentaje más elevado que el indicado en la Tabla
- Pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de este porcentaje.

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 39

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

- La preparación **cumple** con el ensayo cuando no más de un contenido individual está fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio y ninguno queda fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 40

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

- La preparación **no satisface** el ensayo si más de 3 de los contenidos individuales están fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio
- o si uno o más de los contenidos individuales están fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 41

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

UNIFORMIDAD DE CONTENIDO

- Si el contenido individual de 2 ó 3 unidades como máximo queda fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento pero dentro de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento, determinar los contenidos individuales de otras 20 unidades de dosificación tomadas al azar.
- La preparación **cumple** con el ensayo cuando no más de tres contenidos individuales de las 30 unidades están fuera de los límites del 85 por ciento al 115 por ciento del contenido medio y ninguna está fuera de los límites del 75 por ciento al 125 por ciento del contenido medio.

Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 42

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

- http://www.gattefosse.com/pharma/main_gelatin.htm


Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 43



Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



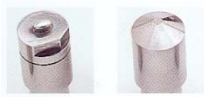


Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 44


Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Tablet Punches and Dies

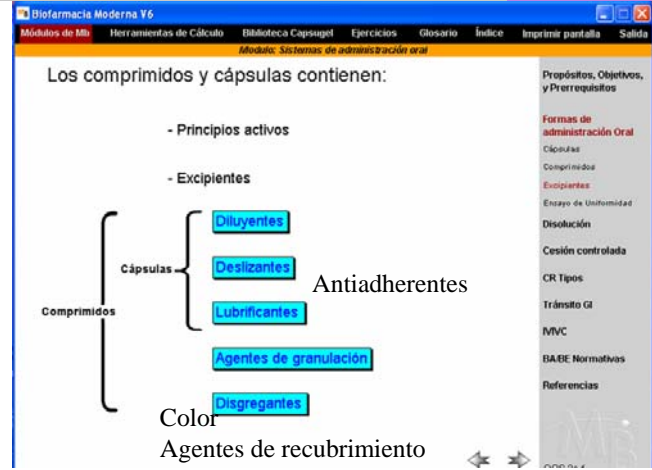










 Departament Farmacia y
 Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 45

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Los comprimidos y cápsulas contienen:
 - Principios activos
 - Excipientes
 Cápsulas { Diluyentes, Deslizantes, Lubrificantes, Agentes de granulación, Disgregantes }
 Color
 Agentes de recubrimiento
 Antiadherentes


 Departament Farmacia y
 Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 46

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Los comprimidos y cápsulas contienen:
Diluyentes:
 Coadyuvantes inertes que se adicionan con el fin de proporcionar al principio activo un volumen suficiente para producir una forma farmacéutica o para ser manipulado en la maquinaria durante la elaboración de la misma.




Influencia en la velocidad de disolución:
 Teóricamente se trata de ingredientes "inertes" pero, de hecho, podrían afectar a las propiedades fisicoquímicas y biofarmacéuticas de la forma de dosificación. Los diluyentes seleccionados no deben tener ninguna incompatibilidad química con cualquier otro coadyuvante o con el principio activo y no deben tener ningún efecto negativo sobre la biodisponibilidad del principio activo.


 Departament Farmacia y
 Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 47

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Diluents and fillers

- **Filler Requirements:** inert, compatible, non-hydroscopic, *soluble*, cheap, compactable, tasteful
- **Fillers:** Lactose, Sucrose, Glucose, Mannitol, Sorbitol, Calcium phosphate, Calcium carbonate, Cellulose


 Departament Farmacia y
 Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 48

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

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
Almidon	2	1	0	4	3	3	3
Sta-Rx1500®	3	2	2	4	3	2	4
Fosfato dicalcico	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: 0(nula) 5(buena/alta).

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 49

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Adsorbentes

- sustancias capaces de incorporar fluidos y retener ciertos principios volátiles, manteniendo un estado aparentemente seco.
- almidón, lactosa, celulosa microcristalina, bentonita, caolín, óxido de silicio coloidal (Aerosil®), fosfato de calcio, carbonato magnésico.

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 50

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Los comprimidos y cápsulas contienen:

Deslizantes y Lubrificantes:
Deslizantes: coadyuvantes que mejoran las propiedades de flujo de las mezclas pulverulentas y de los granulados al reducir la fricción interparticular. P.ej.: sílice coloidal

Lubrificantes: evitan la adherencia de las mezclas pulverulentas y de los granulados a las piezas metálicas de la maquinaria. P.ej. Talco, estearato magnésico.



Malas propiedades de flujo

Influencia en la velocidad de disolución:

Se trata generalmente de sustancias hidrofóbicas y, puesto que actúan recubriendo los granulos o partículas que van a comprimirse, podrían tener un efecto negativo en el proceso de disgregación y disolución. Para evitar este fenómeno es posible añadir algún agente hidrófilo (usualmente almidón) al lubricante. Esta mezcla recibe el nombre en terminología anglosajona de *running powder*.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

NVC

BAFE Normativas

Referencias

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 51

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Los comprimidos y cápsulas contienen:

Deslizantes y Lubrificantes:
Deslizantes: coadyuvantes que mejoran las propiedades de flujo de las mezclas pulverulentas y de los granulados al reducir la fricción interparticular. P.ej.: sílice coloidal

Lubrificantes: evitan la adherencia de las mezclas pulverulentas y de los granulados a las piezas metálicas de la maquinaria. P.ej. Talco, estearato magnésico.



Mejor flujo, menos adherencia

Influencia en la velocidad de disolución:

Se trata generalmente de sustancias hidrofóbicas y, puesto que actúan recubriendo los granulos o partículas que van a comprimirse, podrían tener un efecto negativo en el proceso de disgregación y disolución. Para evitar este fenómeno es posible añadir algún agente hidrófilo (usualmente almidón) al lubricante. Esta mezcla recibe el nombre en terminología anglosajona de *running powder*.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI


NVC

BAFE Normativas

Referencias

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 52

Programa de Biofarmacia-Módulo 1		Formas Orales Sólidas. IR		
AGENTE ANTIFRICCIÓN	CONCENTR. HABITUALES	PROPIEADES DESLIZANTES	PROPIEADES ANTIADHERENTES	PROPIEADES LUBRICANTES
Esteratos metálicos	<1%	Pobre	Buena	Excelente
Talco	1-5 %	Buena	Excelente	Pobre
Acido esteárico	1-5%	Nada	Pobre	Bueno
Ceras de alto punto de fusión	3-5%	Nada	Pobre	Excelente
Almidón de maíz	5-10%	Excelente	Excelente	Pobre


 Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 53

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna V6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Los comprimidos y cápsulas contienen:

Agentes de granulación:

Agentes de humectación: Se usan en el proceso de granulación húmeda previo a la compresión. Generalmente el agente de humectación es agua.

Aglutinante: Se trata del coadyuvante que une las partículas para formar gránulos. Los aglutinantes normalmente se activan gracias al agente de humectación y forman mucilagos o soluciones viscosas. Después del proceso de granulación, el agente de humectación se elimina mediante secado del granulado.



Influencia en la velocidad de disolución:

Puesto que estos agentes recubren las partículas del fármaco, su velocidad de disolución podría afectar a la velocidad de cesión del fármaco desde el comprimido.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas


Referencias


 Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 54

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Binders and aglutinants


- **Binder Functions:** To ensure that tablets and granules can be formed with required mechanical strength
- **Binder Types:**
 - Dry powder added to the mixture prior to the wet granulation process
 - Solution that is used in the wet granulation process
 - Add right before the tableting process
- **Binders:**
 - Wet/Solution Binders: Gelatin, Cellulose, Cellulose derivatives, Polyvinyl pyrrolidone, Starch, Sucrose, Polyethylene glycol
 - Dry Binders: Cellulose, Methyl cellulose, Polyvinyl pyrrolidone, Polyethylene glycol


 Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 55

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Examples of binder solutions

AGLUTINANTE	
■ Goma Acacia	2-5%
■ Goma de tragacanto	1-3%
■ Gelatina	1-4%
■ Sacarosa	2-20%
■ Almidon	1-4 %
■ Alginato sodico	3-5%
■ Metilcelulosa	1-4 %
■ Carboximetilcelulosa sodica	1-4%
■ Etilcelulosa	0.5-2% (alcohol)
■ Hidroximetilcelulosa	1-4% agua, alcohol
■ Polivinilpirrolidona	2-5% agua alcohol.


 Departament Farmacia y Tecnologia Farmacèutica © Marival Bermejo 56

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Los comprimidos y cápsulas contienen:

Disgregantes:

El papel de estos ingredientes consiste en ayudar a la ruptura del comprimido una vez que este se sitúa en un entorno acuoso. Los disgregantes son sustancias que se hinchan en presencia de agua o que son muy solubles, de manera que permiten la formación de canales acuosos en el seno del comprimido y así facilitan la entrada del agua al interior del mismo.

Disintegrantes habituales son el almidón, los derivados de la celulosa o la polivinilpirrolidona reticulada.



Influencia en la velocidad de disolución:

Estos coadyuvantes pueden añadirse antes de la granulación, después de la misma junto a los lubricantes o en ambos pasos. Su efectividad puede estar condicionada por su situación en el comprimido (intra o intergranulos), así pues el proceso debe optimizarse para garantizar la disgregación y la disolución.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos
Formas de administración Oral
Cápsulas
Comprimidos
Excipientes
Ensayo de Uniformidad
Disolución
Cesión controlada
CR Tipos
Tránsito GI
MVC
BABE Normativas
Referencias

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 57

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Disintegrants

- **Disintegrant Functions:** To ensure that when tablets are in contact with water, they are rapidly breaking into smaller fragments, facilitating their dissolution
- **Disintegrant Types:**
 - Facilitate water uptake
 - Rupture the tablets
- **Disintegrants:** Starch, Cellulose, Crosslinked polyvinyl pyrrolidone, Sodium Starch Glycolate, Sodium carboxymethyl cellulose

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 58

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Superdisintegrants

- Modified cellulose: Croscarmellose sodium NF
- Crosslinked Polyvinylpyrrolidone: Crospovidone NF
- Modified starch: Sodium Starch Glycolate NF

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 59

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Tablet compaction

- Granulation:
 - Wet granulation
 - Dry granulation
- Direct Compaction

VNIVERSITAT ID VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 60

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



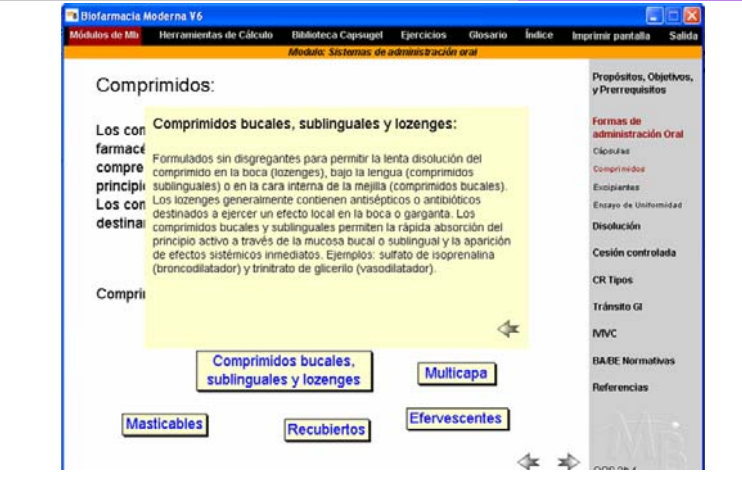
Weighing **Mixing** **Granulation** **Tableting**

Coating **QC Check** **Weight/content homogeneity** **Dissolution**

from: <http://deeceelabs.com/tableting.htm>

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 61

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Comprimidos:

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges:

Formulados sin disgregantes para permitir la lenta disolución del comprimido en la boca (lozenges), bajo la lengua (comprimidos sublinguales) o en la cara interna de la mejilla (comprimidos bucales). Los lozenges generalmente contienen antisépticos o antibióticos destinados a ejercer un efecto local en la boca o garganta. Los comprimidos bucales y sublinguales permiten la rápida absorción del principio activo a través de la mucosa bucal o sublingual y la aparición de efectos sistémicos inmediatos. Ejemplo: sulfato de isoprenalina (broncodilatador) y trinitrato de glicerilo (vasodilatador).

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges Multicapa

Masticables Recubiertos Efervescentes

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 62

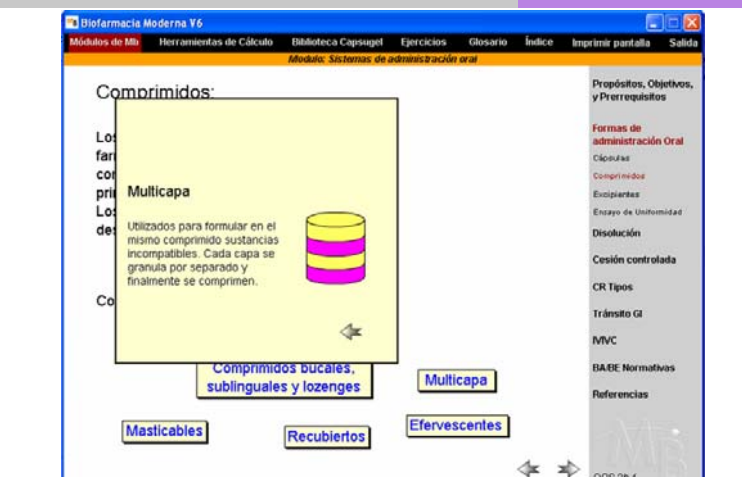
Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Example: Formulation fast-disintegrating tablets for the mouth

- Use soluble diluents:
 - Sucrose, lactose, manitol (cooling sensation)
- Include super-disintegrant
- Moderate compression force: high porosity with adequate hardness/friability
- Alternative process: freeze dried matrix

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 63

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR



Comprimidos:

Multicapa

Utilizados para formular en el mismo comprimido sustancias incompatibles. Cada capa se granula por separado y finalmente se comprimen.

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges Multicapa

Masticables Recubiertos Efervescentes

VNIVERSITAT ID VALENCIA (Q*) Departament Farmacia y Tecnologia Farmacéutica © Marival Bermejo 64

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Comprimidos:

Los comprimidos son formas farmacéuticas obtenidas mediante compresión de una mezcla de principio(s) activo(s) y excipientes.

Los con Masticables

destina:

Son adecuados para niños y pacientes con problemas en la deglución. Estos comprimidos contienen elevadas cantidades de saborizantes para enmascarar el sabor desagradable del fármaco y no requieren apenas desintegrantes, ya que son los dientes los que rompen el comprimido.

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges

Masticables **Recubiertos** **Efervescentes**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 65

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Comprimidos:

Recubiertos:

Objetivos:

- Proteger el núcleo de la luz y el aire
- Enmascarar sabores desagradables
- Proporcionar diferentes colores al comprimido (para facilitar la identificación)
- Controlar o retardar la liberación del principio activo (Ver sección CR).

Grageado:

Recubrimiento con azúcar

Los comprimidos se recubren con disoluciones azucaradas

Recubrimiento pelicular:

El núcleo comprimido se recubre mediante pulverización de una solución de polímeros formadores de películas

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges

Masticables **Recubiertos** **Efervescentes**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada


CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 66

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: Sistemas de administración oral

Comprimidos:

Efervescentes

Los comprimidos efervescentes se formulan para permitir su rápida disolución gracias a que el comprimido se rompe por la generación en su interior de dióxido de carbono.

Las mezclas efervescentes son generalmente combinaciones de bicarbonato con ácido cítrico o tartárico.

Comprimidos bucales, sublinguales y lozenges

Masticables **Recubiertos** **Efervescentes**

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Excipientes

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

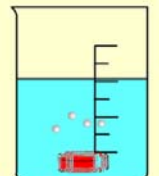
CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias



UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 67

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

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

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (Q*) Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 68

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: *Sistemas de administración oral*

Los comprimidos y cápsulas contienen:

Ensayo de disgregación:

La disgregación de la forma farmacéutica no garantiza la completa disolución del fármaco; el principal objetivo del ensayo de disgregación es asegurar la uniformidad del producto.

Básicamente el ensayo se lleva a cabo en un tubo (inmerso en agua) que lleva una trama metálica en su parte inferior. Se considera que la disgregación es completa cuando no queda ningún residuo de la forma farmacéutica en la rejilla. La farmacopea (USP) establece los tiempos de disgregación de comprimidos (normales, recubiertos, efervescentes...) y cápsulas así como las condiciones de los ensayos.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Espolventos

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 69


Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: *Sistemas de administración oral*

Uniformidad de peso



Este estándar se aplica a cápsulas, comprimidos no recubiertos y comprimidos recubiertos por compresión. El ensayo provee los límites para las variaciones admitidas en el peso de las unidades individuales.

Normalmente 30 unidades, cápsulas o comprimidos, se pesan individualmente y se calcula su peso medio. Los límites del ensayo se describen de forma separada en la farmacopea (USP) para **cápsulas** y **comprimidos**.

El cumplimiento de este estándar ayuda a garantizar la uniformidad en la dosificación siempre que el principio activo constituya una parte importante de la forma farmacéutica. Si el principio activo se incluye en un porcentaje muy bajo (menos del 20%) la relación entre peso y contenido no es tan significativa.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Espolventos

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 70

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

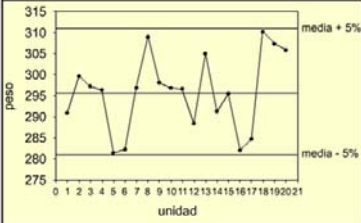
Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: *Sistemas de administración oral*

Uniformidad de peso

Peso medio del comprimido	Porcentaje de desviación
80 mg o menos	10
>80 mg y <250 mg	7.5
250 mg o más	5



No más de dos comprimidos pueden alejarse del peso medio más del porcentaje señalado y ninguno más del doble de dicho porcentaje.

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Espolventos

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

BABE Normativas

Referencias

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 71

Programa de Biofarmacia-Módulo 1 Formas Orales Sólidas. IR

Biofarmacia Moderna Y6

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

Módulo: *Sistemas de administración oral*

Uniformidad de contenido

```

graph TD
    A[Muestra de 30 unidades] --> B[Ensayo del contenido de 10 unidades]
    B --> C{¿Cumple los límites?}
    C -- SI --> D[Fin]
    C -- NO --> B
        
```

10 primeras unidades:

Comprimidos: los 10 contenidos entre el 85%-115%

Cápsulas: 9 unidades dentro del 85%-115% ninguna fuera del 75%-125%

Siguientes 20 unidades:

Comprimidos: todos los contenidos dentro del 85%-115% ninguno fuera del 75%-125%

Cápsulas: las 30 unidades dentro del 75%-125% no menos de 27 unidades dentro del 85%-115%

Propósitos, Objetivos, y Prerrequisitos

Formas de administración Oral

Cápsulas

Comprimidos

Espolventos

Ensayo de Uniformidad

Disolución

Cesión controlada

CR Tipos

Tránsito GI

MVC

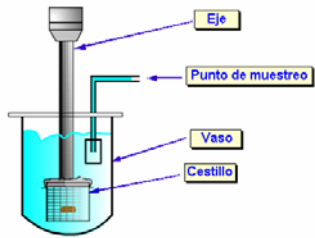
BABE Normativas

Referencias

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA Departamento Farmacia y Tecnología Farmacéutica © Marival Bermejo 72

Velocidad de disolución

Método 1 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de cestillos rotatorios):



Método 2 de ensayo de disolución según la USP
(USP Aparato de Paletas rotatorias):

