

Notas galénicas

Comprimido

Francisco Hernández

Servicio de Traducción, Laboratorios Roche

Basilea (Suiza)

Ignacio Navascués

Traducciones Dr. Navascués

Madrid (España)

Introducción

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas de dosificación unitaria, obtenidas por compresión mecánica de granulados o de mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, con la adición, en la mayoría de los casos, de diversos excipientes. Los primeros comprimidos medicamentosos comparables a los utilizados actualmente tienen su origen en el invento de un pintor y escritor del siglo XIX, William Brockedon, que, exasperado por la fragilidad del grafito que utilizaba para sus dibujos, ideó un método para tritularlo en polvo fino y comprimir éste en forma de minas para lápices de mayor calidad. Pronto, sin embargo, una empresa farmacéutica se dio cuenta de que el invento podía serle también muy útil, por lo que convenció a Brockedon para que trabajara para ella. En 1843, Brockedon obtuvo la patente para «Shaping Pills, Lozenges and Black Lead by Pressure in Dies» (píldoras, pastillas y minas de lápices por presión de matrices). Se cree que John Wyeth¹, fundador de la compañía farmacéutica homónima, y su hermano Frank, de Filadelfia, fueron los primeros en utilizar el término *compressed tablet* y en registrarlo, en 1877, para proteger y restringir su uso. Esta forma farmacéutica se estrenó en Europa en 1906, con su inclusión en el formulario oficial francés. La primera mención en la *Farmacopea Española* de los comprimidos –con una lista de diez principios activos– se halla en la VIII edición, de 1930.

El léxico español distingue sin problemas los comprimidos (*compressed tablets*) de las demás formas sólidas orales, pero no así el sajón. En el tratado de farmacia por excelencia (Remington), los *tablets* genéricos se diferencian según su elaboración. Si se obtienen por compresión, se llaman *compressed tablets* (esta expresión suele reducirse en la práctica a *tablets*), y si se moldean, *molded tablets* o *tablet triturates*. En español, la propia palabra «comprimido» revela ya el proceso de preparación habitual: «obligando a una sustancia mediante presión a ocupar menos volumen», según reza el diccionario de María Moliner. En esta miniserie abordaremos únicamente los comprimidos para administración oral; las demás formas sólidas orales (pastillas, píldoras, tabletas, gránulos, granulados, bolos, papelillos, cápsulas amiláceas, minigránulos) habrán de aguardar mejor ocasión. Los comprimidos administrados por otras vías, como la vaginal o la subcutánea (implantes, *inserts*), se utilizan muy poco.

Los comprimidos constituyen en la actualidad la forma farmacéutica sólida (*solid dosage form*) más administrada por vía oral (*oral delivery route*). Contienen uno o más principios activos (*active [pharmaceutical] ingredients, active substances*) y diversos excipientes (*inactive ingredients, excipients, additives*), llamados a veces coadyuvantes (*auxiliary agents*), y se obtienen por compresión de la mezcla (*blend*) resultante de unos y otros componentes (*ingredients*). Las formas (*shape*), el tamaño (*size*) y el peso (*weight*) de los comprimidos pueden variar sensiblemente de unos a otros. Por lo general, el tamaño se sitúa entre 5 y 17 mm; el peso, entre 0,1 y 1,0 g, y la forma puede ser redonda (*round*), oblonga (*oblong, caplet*²), biconvexa (*biconvex*), ovoide (*ovoid*), etc. Sobre la superficie pueden llevar una inscripción (*imprint*) y una ranura (*scoreline, break score, break mark, break bar*) para fraccionarlos (*breaking*) y facilitar así el ajuste posológico (*dose titration*) a las necesidades individuales (*individual requirements*).

¹ Inventó la primera prensa rotatoria para comprimidos en 1872.

² Contracción de las palabras «capsule» y «tablet» para significar un comprimido con forma de cápsula.

Clasificación

Podemos clasificar los comprimidos de administración oral en tres grupos:

1. Comprimidos no recubiertos (*non-coated tablets*)
2. Comprimidos recubiertos (*coated tablets*)
 - a) Con recubrimiento de azúcar (*sugar-coated*): grageas (*dragées*, *sugar-coated tablets*)
 - b) Con recubrimiento o cubierta pelicular (*film-coated*)
3. Comprimidos especiales
 - a) Efervescentes (*effervescent tablets*)
 - b) De disolución en la cavidad bucal: comprimidos bucales y sublinguales (*buccal and sublingual tablets*)
 - c) Con recubrimiento gastrorresistente o entérico (*enteric-coated tablets*)
 - d) De capas múltiples (*layered tablets*)
 - e) De liberación controlada o modificada³ (*controlled-release, modified-release tablets*), que puede ser sostenida, retardada o prolongada (*sustained-release, retard, extended-release, prolonged-release tablets*), lenta (*slow-release tablets*), rápida o acelerada (*quick-release, immediate-release tablets*), o pulsátil (*pulsatile, pulse, pulsed-release tablets*)
 - f) Masticables (*chewable tablets*)

Partes y propiedades de los comprimidos

La parte central y fundamental de un comprimido es el núcleo (*tablet core, kernel*). Los comprimidos sin recubrimiento (*coating*) constan únicamente de núcleo. El principio de fabricación (*manufacturing principle*) de los núcleos es simple, pero su aplicación plantea bastantes problemas habitualmente. No basta con colocar la cantidad necesaria de polvo (*powder*) o granulado (*granulate*) en la matriz (*die*) de una prensa (máquina de comprimir, tableteadora, compresora; *tableting machine*) y compactarlo entre dos punzones (*punch*). Es preciso que ese polvo o granulado reúna una serie de

condiciones: por un lado, las partículas han de aglutinarse suficientemente para resistir golpes y manipulaciones tras la compresión, y, a la vez, deben deslizarse (*flow*) sin resistencia por la máquina y no adherirse a los punzones ni a otras partes; por otro, los comprimidos tienen que disgregarse (*desintegrate*) dentro del organismo para liberar (*release*) el principio activo y disolverse (*dissolve*) en los líquidos biológicos para su absorción (velocidad de absorción, *absorption rate*). Además, es muy importante que los comprimidos permanezcan estables física y químicamente durante un determinado período de exposición al aire y a la luz, así como a ciertas temperaturas y grados de humedad. Por último, la aceptabilidad de los comprimidos por el consumidor tiene igualmente una relevancia nada desdeñable. Ésta es, de hecho, una razón fundamental para el recubrimiento del núcleo con sustancias que, por ejemplo, oculten al paladar (*mask*) su sabor amargo.

Por todos estos motivos, los principios activos requieren prácticamente siempre el acompañamiento de excipientes y un tratamiento especial, la granulación (*granulation*), para su transformación en comprimidos mediante la compresión.

Excipientes

Veamos ahora cuáles son los excipientes utilizados habitualmente y qué función ejercen.

- Diluyentes (*diluents*)

Los diluyentes son sustancias con función de relleno (*filler*), sin actividad farmacológica, utilizadas para alcanzar el tamaño deseado de los comprimidos. Se seleccionan en función de las propiedades de compresión, la solubilidad (*solubility*), la capacidad absorbente (*absorbent power*), la alcalinidad (*alkalinity*) o acidez (*acidity*), etc. Uno de los diluyentes más utilizados es la lactosa (*lactose*), por su rapidez de disolución en agua (*water solubility*) y agradable sabor, pero sus propiedades de deslizamiento o flujo (*flowing properties*) son desfavorables. Otros excipientes de uso frecuente como diluyentes son el almidón (*starch*) y la celulosa microcristalina (*microcrystalline cellulose*).

³ La Farmacopea española se refiere al conjunto(e) como comprimidos de liberación modificada. En cambio, los sajones emplean más «controlled-release tablets» que «modified-release tablets».

- Aglutinantes (*binders*)

Estas sustancias unen las partículas entre sí (acción cohesiva, *cohesive effect*) cuando la mera presión no basta para mantenerlas agrupadas en gránulos (*granules*). Además, aumentan la resistencia a la rotura (*break resistance*) de los comprimidos, pero reducen su velocidad de disolución (*dissolution rate*). Aunque pueden utilizarse en seco (*dry form*), en general se agregan a la formulación (*formulation*) en solución (*solution*) o dispersión (*dispersion*) para garantizar una distribución más homogénea. De entre los aglutinantes más utilizados cabe destacar la goma arábiga (*acacia*) y la gelatina (*gelatine*) como aglutinantes naturales, y de los sintéticos, la polivinilpirrolidona (*polyvinylpyrrolidone*) y ciertos derivados de la celulosa (metilcelulosa, *methylcellulose*; carboximetilcelulosa sódica, *sodium carboxymethylcellulose*; hidroxipropilmetilcelulosa, *hydroxypropyl methylcellulose*).

- Lubricantes (*lubricants*) y deslizantes (*glidants*)

A veces se los denomina, de manera global, agentes antifricción, pues una de sus funciones principales consiste en reducir o eliminar la fricción entre la mezcla para comprimir (*tableting mixture*) y la superficie de las matrices y los punzones (acción antiadherente, *antiadhesive effect*). También actúan como reguladores de flujo de la mezcla en la cámara de compresión (*die cavity*), lo que constituye propiamente su efecto deslizante. La acción lubricante radica en la disminución de la fricción entre las partículas (*interparticle friction*) durante la compresión, mejorando así la transmisión de la fuerza de compresión en la masa de polvo o granulado. El lubricante más usado es el estearato de magnesio (*magnesium stearate*).

- Disgregantes (*disintegrants*)

Los disgregantes se utilizan para acelerar la disgregación (*desintegración*) del principio activo en el agua y los jugos digestivos, facilitando así su disolución y absorción. Esta función la pueden ejercer en virtud de su solubilidad, mayor que la del principio activo; por ejemplo, cuando éste es poco hidrosoluble (*water soluble*). También cabe que actúen por su capacidad de hinchamiento o esponjamiento (*swelling effect*), favoreciendo la penetración de los líquidos en el comprimido y la separación –disgregación– de los gránulos. Por último, cuando los comprimidos son efervescentes, el mecanismo de acción consiste en fomentar la liberación de gases –previamente incorporados– al contacto del comprimido con el agua, lo que conduce a su disgregación. Disgregantes de uso frecuente son el almidón de maíz o de patata (papa), la croscarmelosa (*croscarmellose*), la crospovidona (*crospovidone*) y el glicolato sódico de almidón (*starch sodium glycolate*).

A los excipientes antedichos, los fundamentales en la preparación de comprimidos, cabe añadir una serie de sustancias coadyuvantes, necesarias a veces en la fabricación de esta forma farmacéutica, a saber: humectantes (*wetting agents*), sustancias tampón (*buffer agents*), colorantes (*coloring agents*), aromatizantes (*flavoring agents*), absorbentes (*absorbents*) y adsorbentes (*adsorbents*). ■

Bibliografía

1. Le Hir A. Farmacia galénica. Barcelona: Masson; 1995.
2. Vila Jato JL. Tecnología Farmacéutica. Volumen II: Formas Farmacéuticas. Madrid: Síntesis; 1997.
3. Faulí i Trillo C. Tratado de Farmacia Galénica. Madrid: Luzán 5; 1993.
4. Gennaro AR (ed.). Remington: The Science and Practice of Pharmacy. 20.ª ed. Easton: Mack Publishing Company; 2000.