

Fernando Díez, Responsable de desarrollo de negocio. QUALICAPS

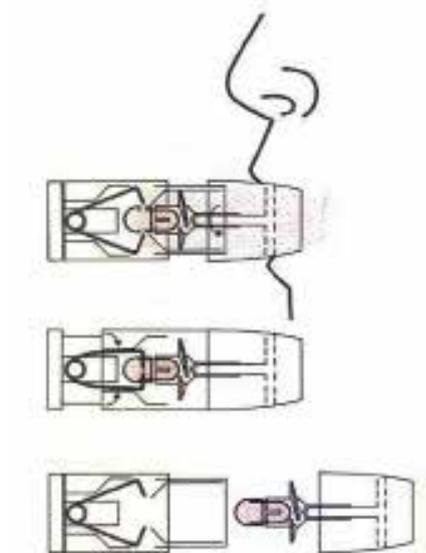
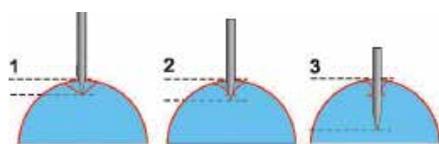
Fundamentalmente, la idea que se tiene de las cápsulas farmacéuticas es la de ser un medio de dosificar un medicamento por vía oral que compite con la tecnología de los comprimidos, siendo la principal ventaja frente a estos la del **menor tiempo necesario para lanzar el correspondiente medicamento**.

Nuevas aplicaciones de las cápsulas farmacéuticas. Inhalación de medicamentos

Se estima que el número de operaciones, desde que la molécula es sintetizada hasta que el medicamento está disponible para los ensayos clínicos, es de diez para los comprimidos y de siete si la cápsula es el medio de dosificación elegido para desarrollar el medicamento. Esto supone un importante ahorro de tiempo, que se traduce en una ventaja competitiva para

la compañía farmacéutica.

Pero las cápsulas farmacéuticas tienen un horizonte mucho más amplio y los ingenieros de aplicaciones de las compañías productoras de ellas se encargan de ensancharlo día tras día. Una de las aplicaciones donde se concentran estos esfuerzos es la inhalación de medicamentos.



Arriba: figura 1, proceso de perforación de la cápsula. En el paso 1 la aguja toca la cápsula y se forma una pequeña depresión en la superficie de esta, en el paso 2 se forma el agujero en la capsula y en el paso 3 se produce la completa penetración de la aguja en la capsula. Debajo, figura 2. Proceso de inhalación del paciente. La cápsula es situada en el inhalador, se produce la perforación y, después de la inspiración del paciente, el medicamento es transportado hasta los pulmones.

Tecnología de inhalación

Esta tecnología utiliza los pulmones como centro de absorción del medicamento. Tiene la importante ventaja de una biodisponibilidad elevada, así como una ausencia de degradación de la molécula, ya que ésta logra escapar del metabolismo hepático.

En esta tecnología hay una serie de reglas; quizás la más importante es que sólo las partículas entre 1-5 micras logran ser absorbidas por los pulmones. Existen dos parámetros que miden la eficacia de esta tecnología:

- **Fracción de Partícula Fina** (también conocida por **FPF** que es el acrónimo en inglés de *Fine Particle Fraction*): Es el porcentaje de partículas emitidas cuyo tamaño está entre 1-5 micras. Evidentemente, cuanto más alto sea este parámetro más eficiente será la dosificación.

- **Diámetro medio de la partícula** (también conocido como **MMAD**, que es el acrónimo en inglés de *Mass Media Aerodynamic Diameter*). Es el diámetro promedio de las partículas del principio activo. Cuanto más bajo sea este valor más eficiente será el proceso.

En principio, esta tecnología fue usada para curar enfermedades respiratorias como el asma y la EPOC (Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica) o infecciones pulmonares, ya que se suministraba el medicamento directamente al órgano enfermo, pero últimamente se están desarrollando medicamentos para otras enfermedades utilizando esta tecnología. Por ejemplo, se está diseñando una insulina, que está en las últimas fases de aprobación por la FDA, que se inhala y también productos biológicos correspondientes a áreas terapéuticas tan dispares como oncología, sistema nervioso central o cardio-respiratorio.

Capsulas

Resumiendo, podemos decir que existen dos tipos de capsulas farmacéuticas, las cápsulas de gelatina, que son la más conocidas y usadas y que fueron desarrolladas hace más de cien años, y las capsulas de celulosa (HPMC, Hidroxilo propil metil

Propiedad	Gelatina	Celulosa
Origen	Animal	Vegetal
Estructura	Proteína	Celulosa
Humedad	13-16%	4-6%
Fragilidad a baja humedad	Si	No
Permeabilidad al agua (unidades relativas)	1	0,55
Entrecruzamiento (<i>crosslinking</i>)	Si	No
Electricidad estática (unidades relativas)	1	0,05

Tabla 1. Propiedades de las capsulas de gelatina y celulosa.

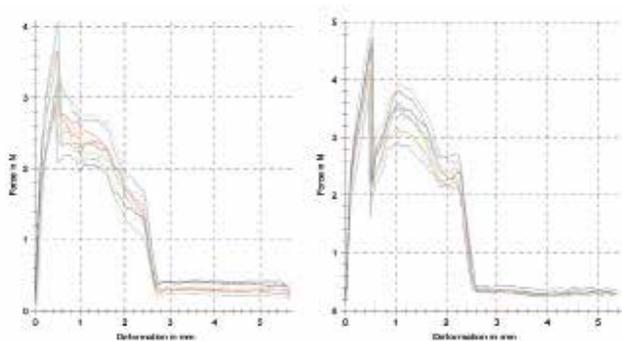


Figura 3. Curvas fuerza/ deformación para las capsulas de celulosa (izquierda) y las de gelatina (derecha).

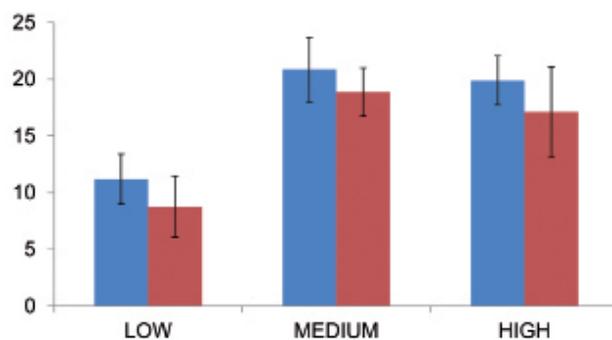


Figura 4. FPF de capsulas de celulosa con 3 diferentes cantidades de lubricante. Las capsulas contenían salbutamol y lactosa. La curva azul corresponde a una semana y la roja a dos de envejecimiento.

celulosa), que fueron lanzadas al mercado farmacéutico hace aproximadamente unos diez años. Las principales diferencias entre una y otra son el contenido de humedad (la celulosa contiene entre un 4-6% de agua, mientras que el contenido para la gelatina oscila entre el 13-16%) y las propiedades mecánicas (la celulosa es un material más elástico, menos frágil y menos dependiente de la humedad que la gelatina). Es importante resaltar que las propiedades de las capsulas de celulosa dependen del proveedor. Cada proveedor utiliza un sistema de gelificación diferente, que confiere a las capsulas distintas propiedades. En la tabla 1 están resumidas las propiedades de las capsulas de gelatina y celulosa.

Proceso de Inhalación

El proceso viene esquematizado en las figuras 1 y 2. La capsula es introducida en un inhalador, mediante un sistema de agujas la capsula es perforada. A continuación, después de una inspiración del paciente, el medicamento es transportado hasta los pulmones.

Como vemos el proceso comprende dos pasos; el primero es mecánico (las capsulas son abiertas mediante la creación de un orificio) y el segundo es un proceso de aerosolización (las partículas abandonan la capsula y son transportadas hasta los pulmones).

Este proceso es validado por el hecho que las capsulas son perforadas de una manera fácil y reproducible por el sistema de agujas del inhalador. En la figura 3 podemos ver unas graficas fuerza/deformación para capsulas de gelatina y celulosa. Básicamente, en este ensayo se va acercando una aguja a la capsula y se va midiendo, con la ayuda de un dinamómetro, la fuerza que hay que suministrar a la aguja para avanzar y el desplazamiento de ésta referido a un origen. El hábito de la curva es claro: la fuerza va aumentando hasta que se produce la creación del agujero y a partir

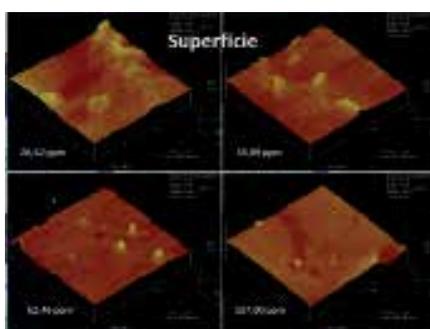


Figura 5. Imágenes tomadas con AFM de la superficie interna de capsulas de celulosa con diferentes cantidades de lubricante interno.

de aquí la fuerza disminuye paulatinamente. Como podemos apreciar hay diferencias apreciables entre los perfiles de las capsulas de gelatina y celulosa. Estas diferencias son acentuadas a medida que el ensayo se hace a humedades relativas más bajas. El proceso de perforación de las capsulas de gelatina a bajas humedades presenta muchas complicaciones debido a la fragilidad de esta. Este problema no sucede en las capsulas de celulosa.

Dos son los parámetros que nos informan del proceso, la fuerza máxima y el desplazamiento para esta fuerza. Los valores que recoge la figura 3 dan una idea de la fiabilidad del proceso.

Por otra parte, las capsulas de celulosa son tratadas en su superficie interior por un lubricante que favorece el proceso de

aerosolización. Parece ser que este lubricante crea unas condiciones en la superficie interna de la capsula que hacen que la FPF de medicamento sea más alta. La cantidad de este lubricante es crítica, como muestra la figura 4, donde unas capsulas de celulosa con diferentes cantidades de lubricante y rellenas de salbutamol son inhaladas y su FPF medida. Como vemos, para optimizar el proceso de inhalación es necesario dosificar y controlar este lubricante interno.

En la figura 5 podemos ver imágenes de la superficie interna de la capsula con diferentes cantidades de lubricante. Como se puede ver, parece que cuando la cantidad de lubricante aumenta la superficie interna de las capsulas parece menos rugosa

Debido a esto hechos el uso de las capsulas farmacéuticas en la tecnología de la inhalación es cada vez más significativo. Una idea nos la puede dar el número de trabajos científicos encontrados en la bibliografía que tratan sobre este tema. En la tabla 2 encontramos información sobre ello. Como podemos ver, el aumento de interés es bastante llamativo. Pasamos de 6 trabajos en el intervalo 1971-1980 a 95 en los dos últimos años.

En la tecnología de la inhalación las capsulas compiten con los nebulizadores y con los MDI (*Meter Dose Inhalers*). La ventaja de las capsulas es que la inhalación se hace a través de unos dispositivos que son más fáciles de usar que los MDI o los nebulizadores y, además, la fuerza de inspiración del paciente hace que el medicamento se fragmente y aumente la eficacia del proceso. Visualmente se puede ver si la dosis se ha inhalado o no. Además, la cantidad de polvo inhalado a los pulmones es mayor

Todo esto es un ejemplo de la aportación de las capsulas farmacéuticas al desarrollo de la tecnología. Otras aplicaciones están en el "pipeline". ¿Cuál será la siguiente aplicación? ❏

Años	Número de trabajos publicados
1971-1980	6
1981-1990	12
1991-2000	45
2001-2005	47
2006-2010	87
2011-2013	95

Tabla 2. Numero de trabajos publicados en revistas científicas que versan sobre el uso de las capsulas farmacéuticas en la tecnología de la inhalación.