



**FACULTAD DE FARMACIA**  
**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE**

***"COMPRIMIDOS EFERVESCENTES"***

---

Autor: Aarón Delli-Paoli Martín

Tutor: Dra. D<sup>a</sup>. Susana Torrado Durán

Convocatoria: Junio

## **ÍNDICE:**

1. Resumen (abstract).
2. Introducción y antecedentes.
3. Objetivos.
4. Metodología.
5. Resultados y discusión.
  - a. Reacción de efervescencia.
  - b. Materias primas.
  - c. Excipientes.
  - d. Productos comercializados en España.
  - e. Consideraciones del balance electrolítico.
  - f. Aspectos biofarmacéuticos.
  - g. Fabricación.
  - h. Empaquetado.
  - i. Evaluaciones de producto.
  - j. Ventajas de las formulaciones efervescentes.
  - k. Limitaciones de las formulaciones efervescentes.
6. Conclusiones.
7. Bibliografía.

## 1. Resumen (Abstract)

Las formas de dosificación sólidas son las más populares y utilizadas a pesar de que se conocen bien sus limitaciones, como son una absorción lenta y un inicio de acción prolongado. Los comprimidos efervescentes pueden suponer una buena alternativa para algunos fármacos con respecto a estas limitaciones. En este trabajo se va a destacar las mejoras que pueden ofrecer los comprimidos efervescentes frente a otras preparaciones convencionales. Así mismo, se va a incidir en los materiales necesarios para su preparación y en el proceso de fabricación, destacando la importancia de un buen control del ambiente durante su producción.

## 2. Introducción y antecedentes

Los comprimidos son formas farmacéuticas sólidas destinadas para la administración unitaria de fármacos y que se pueden obtener por compresión mecánica de gránulos o mezclas pulverulentas de uno o varios principios activos, y con la adición en la mayoría de los casos de diversos excipientes. Son la forma farmacéutica más empleada actualmente (entre el 40 y el 70% de las formas farmacéuticas comercializadas).

Fue en 1843, gracias a la introducción del prensado de grafito en la fabricación de minas de lápices, cuando el químico William Brockedon, prepara los primeros comprimidos de bicarbonato potásico. A raíz de este hecho, la compresión de polvos en tecnología farmacéutica, es patentada por Brockedon para la producción de comprimidos.

Las primeras máquinas de comprimir fueron patentadas por los norteamericanos McFerran, Remington y Duron, y datan de los años 1874-1876.

Es en 1916, cuando la USP IX reconoce oficialmente el primer comprimido como forma farmacéutica.

Los comprimidos pueden ser clasificados según su presentación o según la forma de administración recomendada:

- Comprimidos orales para la ingestión: Convencionales, masticables, multicapa, recubiertos.
- Comprimidos que se mantienen en la cavidad oral: Sublinguales, bucales
- Comprimidos administrados por otras vías: vaginal e implantación subcutánea.
- Comprimidos destinados a dispersarse antes de la administración: Efervescentes, solubles, dispersables. (Vila Jato, 1999).

Con una visión panorámica de los comprimidos, vamos a centrarnos ahora en la comprimidos efervescentes, que son el objetivo de este trabajo.

Los comprimidos efervescentes son comprimidos sin película, que generalmente contienen sustancias ácidas y carbonatos o bicarbonatos, que reaccionan rápidamente en presencia de agua con liberación de dióxido de carbono.

Las mezclas efervescentes se conocen desde hace 250 años, como la famosa sal de Rochelle (tartrato sódico potásico), que data de 1731.



Figura 1

El éxito en 1930 de Alka-Seltzer® (unos comprimidos efervescentes para tratar la acidez de estómago (figura 1) creó una moda por los productos efervescentes, incluyendo los comprimidos. (Swarbrick y Boylan, 2002).

### 3. Objetivos

El objetivo de este trabajo es profundizar en aspectos concretos de los comprimidos efervescentes, como pueden ser las condiciones necesarias para su fabricación, materiales que lo constituyen, condiciones especiales de conservación... así como destacar las ventajas que ofrecen frente a las preparaciones convencionales, teniendo en cuenta también sus limitaciones.

### 4. Metodología

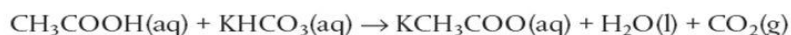
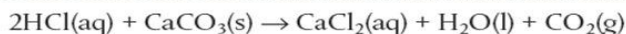
Mediante la revisión, documentación e investigación bibliográfica en bases de datos como PubMed, artículos científicos, artículos informativos de distintos laboratorios, revistas y libros, se pretende obtener información acerca los comprimidos efervescentes, con la que se pueda mostrar las ventajas e inconvenientes que tienen, procesos empleados en su fabricación, componentes incluidos en su formulación, etc.

### 5. Resultados y discusión

#### **5.a. Reacción de efervescencia:**

La efervescencia consiste en la producción de burbujas de gas en el seno de un líquido como resultado de una reacción química. La reacción más común para fines farmacéuticos es la reacción entre un bicarbonato (sódico, potásico...) y un ácido (cítrico, fumárico...).

## ACID + CARBONATE → SALT + CARBON DIOXIDE + WATER



**Net ionic equation for 1<sup>st</sup> equation:**

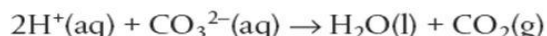


Figura 2

La reacción comienza en presencia de agua, incluso con pequeñas cantidades, que va a actuar como catalizador de la reacción, y como el propio agua es uno de los productos de la reacción, una vez iniciada, va a ser muy difícil de detener. Por esta razón, tanto la producción como la conservación de los productos efervescentes debe planearse para minimizar el contacto con el agua. (Parikh, 2010).

### 5.b. Materias primas:

#### Características generales:

Con respecto a la compresibilidad y compactabilidad, las consideraciones a tener en cuenta con las materias primas de los productos efervescentes son similares a las que presentan las materias primas de los comprimidos convencionales. La diferencia radica en que la falta de compactabilidad no puede ser compensada con aglutinantes, ya que dificultaría una rápida disolución del producto efervescente. La unión de los polvos por las fuerzas de compresión puede tener lugar fundamentalmente por dos mecanismos: fragmentación y deformación. La mayoría de sólidos están sometidos a una combinación de ambos mecanismos, aunque la proporción de cada uno puede variar entre los distintos sólidos.

Además, para evitar la reacción prematura de efervescencia en los comprimidos, habrá que utilizar sustancias con bajo contenido en humedad. La solubilidad en agua es otra propiedad importante a tener en cuenta en las sustancias que se utilicen en estos productos, así como el uso de materias primas que se humedezcan fácilmente. (Swarbrick y Boylan, 2002).

#### Materiales ácidos:

Para obtener la acidez en la reacción de efervescencia se puede emplear: ácidos, anhídros ácidos y sales ácidas. Tradicionalmente se emplea como fuente de acidez ácidos orgánicos (ácido cítrico y tartárico), aunque también se utilizan algunas sales ácidas.

- Ácido cítrico.
- Ácido tartárico.

- Ácido ascórbico.
- Ácido fumárico.
- Ácido nicotínico.
- Ácido acetilsalicílico (Aspirina®)
- Ácidos anhidro.
- Sales ácidas

(Swarbrick y Boylan, 2002).

El ácido cítrico es el que se utiliza más a menudo. Es más barato, de fácil obtención, altamente soluble y con un buen poder neutralizante.

Los ácidos de frutas, como el málico o el tartárico son más caros, pero pueden utilizarse en cantidades menores para suavizar el fuerte sabor ácido que posee el ácido cítrico. No obstante, estos ácidos son menos solubles que el cítrico y pueden reaccionar más lentamente. Por ello los productos que contienen este tipo de ácidos tienden a ser más estables que los otros que poseen ácido cítrico. (Raw, 2016).

#### Fuentes de CO<sub>2</sub>:

Tanto el bicarbonato como los carbonatos son empleados como fuente de CO<sub>2</sub>, pero normalmente se utilizan los bicarbonatos.

- Bicarbonato sódico.
- Bicarbonato potásico.
- Carbonato sódico.
- Carbonato potásico.
- Carbonato cálcico.

(Swarbrick y Boylan, 2002).

El carbonato sódico produce un porcentaje de CO<sub>2</sub> inferior al que consigue el bicarbonato sódico. Por ello, los productos que llevan en su formulación carbonato sódico en lugar del bicarbonato, son ligeramente más estables.

Debido a que el bicarbonato de sodio produce mayor cantidad de CO<sub>2</sub> que el carbonato sódico y puede romperse y liberarse fácilmente al agua, los productos formulados con él tienden a reaccionar / disolverse más rápidamente y ser menos estables que los productos que utilizan carbonato de sodio. Algunos fabricantes han desarrollado procesos patentados que mejoran la estabilidad de los productos que utilizan bicarbonato de sodio. (Raw, 2016).

## **5.c. Excipientes:**

### **Lubricantes:**

El lubricante perfecto sería aquel que fuese no tóxico, insípido y soluble en agua. Muy pocos lubricantes reúnen estos requisitos.

Los estearatos de distintos metales como el magnésico o el cálcico, muy utilizados en los comprimidos convencionales, rara vez se utilizan en los preparados efervescentes. La principal objeción frente a estos estearatos es su insolubilidad en agua. Además, a las concentraciones que se utilizan, pueden hacer que aumente el carácter hidrofóbico, lo que lleva a una disolución más lenta del comprimido en el agua. Aun así, se pueden llegar a utilizar a muy bajas concentraciones.

El estearato sódico y el oleato sódico son solubles en agua en bajas concentraciones. El cloruro sódico, acetato sódico y la L-leucina, son solubles en agua (incluso a concentraciones más elevadas), lo que los hace los candidatos perfectos para utilizarse como lubricantes en los comprimidos efervescentes.

Una alternativa a añadir lubricante a la formulación es la lubricación extrínseca, es decir, aplicar los lubricantes, normalmente parafina líquida, a la superficie de la maquinaria implicada en la fabricación de los comprimidos. (Swarbrick y Boylan, 2002).

### **Antiadherentes:**

Un problema típico en la producción de comprimidos, es la adherencia de la mezcla de polvos a los punzones de la máquina. Esto podría evitarse cubriendo la superficie de los punzones con unos discos de material antiadherente, por ejemplo, de politetrafluoroetileno o poliuretano. (Swarbrick y Boylan, 2002).

### **Aglutinantes:**

Utilizar aglutinantes puede evitar una disolución rápida de los comprimidos efervescentes. De hecho, hay muchas preparaciones efervescentes que se consiguen sin la necesidad de incluir agentes aglutinantes. Sin embargo, los gránulos efervescentes tienen un gran área de superficie, lo que significa que va a haber una rápida disolución, y por ello podrían llegar a formularse con agentes aglutinantes. (Swarbrick y Boylan, 2002).

### **Edulcorantes y colorantes:**

Se puede utilizar sacarosa y otros edulcorantes de origen natural como el sorbitol. No obstante habrá que tener en cuenta la ley de cada país para la inclusión de edulcorantes artificiales, por lo que van a variar entre los distintos países. Los más utilizados son sacarina o sus sales sódicas o cálcicas, y aspartamo.

En cuanto a los colorantes, es muy importante que sean solubles en agua, y tener en cuenta que algunos pueden cambiar de color en función del pH. (Swarbrick y Boylan, 2002).

#### Agentes antiespumantes:

Se puede utilizar polidimetilsiloxano (PDMS) como agente antiespumante y así evitar la tendencia de los fármacos a pegarse a las paredes del vaso en la superficie del agua que ocurre cuando se forma espuma. Sin embargo, no se suelen incluir en las formulaciones efervescentes. (Swarbrick y Boylan, 2002).

#### **5.d. Productos comercializados en España:**

Hay varios productos en formato efervescente que están comercializados en España. Los principales, comercializados en forma de comprimidos efervescentes son:

- Acetilcisteína.
- Ácido acetilsalicílico. Puede aparecer también combinado con otros compuestos:
  - Ácido acetilsalicílico, ácido ascórbico.
  - Ácido acetilsalicílico, clorfenamina maleato, fenilefrina hidrocloreuro.
- Alka-Seltzer (bicarbonato sódico).
- Combinación de carbonato potásico, ácido ascórbico y ácido aspártico.
- Combinación de bicarbonato potásico y ácido ascórbico.
- Carbonato cálcico en distintas presentaciones:
  - Carbonato cálcico, colecalciferol.
  - Carbonato cálcico, colecalciferol, lactogluconato cálcico.
  - Carbonato cálcico, lactogluconato cálcico.
- Gluconato de hierro.
- Glucosamina hidrocloreuro.
- Morfina sulfato pentahidrato.
- Paracetamol. Existen varias presentaciones que solo llevan paracetamol, y otras presentaciones que además lleven algún otro compuesto:
  - Paracetamol, codeína fosfato.
  - Paracetamol, clorfenamina maleato, fenilefrina hidrocloreuro.
  - Paracetamol, ácido ascórbico.
  - Paracetamol, dextrometorfano hidrobromuro, clorfenamina maleato.
  - Paracetamol, cafeína y ácido acetilsalicílico.
  - Paracetamol, tramadol hidrocloreuro.
- Ranitidina hidrocloreuro.

(Centro de información de Medicamentos de la AEMPS - CIMA, 2017)

### **5.e. Consideraciones del balance electrolítico:**

Los comprimidos efervescentes tienen un alto contenido en sodio. Este alto contenido en sodio podría estar contraindicado en algunos pacientes, especialmente en pacientes con insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal... enfermedades caracterizadas por una mayor retención de sodio. No obstante, no hay restricciones en el contenido en sodio de los comprimidos efervescentes.

En un estudio llevado a cabo en Londres, se observó que ingerir medicamentos con alto contenido en sales puede aumentar la incidencia de eventos cardiovasculares en comparación a pacientes que no consumen dichos medicamentos. Tras realizar un estudio de cohortes con 1.292.337 pacientes, se llegó a la conclusión de que estos medicamentos aumentaban la incidencia de evento cardiovascular, por lo tanto habría que considerar el balance beneficio-riesgo en el uso de medicamentos efervescentes, y tener precaución en su prescripción para evitar su uso en los pacientes con mayor riesgo. (*George y col. , 2013*).

### **5.f. Aspectos biofarmacéuticos:**

Los comprimidos efervescentes se utilizan para obtener una rápida acción del fármaco, como por ejemplo en fármacos analgésicos, o bien para facilitar la asimilación del mismo, como ocurre con las vitaminas. (*Aulton, 2007*).

Los fármacos se absorben más rápidamente en el tracto gastrointestinal en forma de solución acuosa. La rápida absorción de las soluciones acuosas es la idea en la que se basa los productos analgésicos efervescentes. Además, con la solución se espera una absorción constante, ya que la disgregación y la disolución en el tracto gastrointestinal se evitan.

Muchos fármacos se absorben por difusión pasiva a través de la membrana gastrointestinal. La absorción de electrolitos débiles sigue la teoría de la partición del pH. Por lo tanto, las propiedades tampón de los productos efervescentes no deben impedir que la forma no ionizada del fármaco se alcance durante la transición en el intestino delgado. (*Swarbrick y Boylan, 2002*).

La cantidad de bicarbonato sódico que lleva un comprimido efervescente es bastante elevada. Tras la disolución del comprimido, se obtiene una solución tamponada de agua, que puede incrementar temporalmente el pH del estómago. Como consecuencia, se produce un vaciado gástrico más rápido, acortando el tiempo de residencia del fármaco en el estómago. Como la absorción es más eficaz en el intestino delgado que en estómago, los comprimidos efervescentes muestran una rápida biodisponibilidad, ventajoso en la analgesia. Otro aspecto importante del corto tiempo de residencia en estómago, es que se puede evitar la irritación

gástrica inducida por fármacos. (Aulton, 2007). Por lo tanto, los comprimidos efervescentes de aspirina tienen un menor efecto irritante en la mucosa gástrica y causan una menor pérdida de sangre gastrointestinal que los comprimidos convencionales.

La biodisponibilidad de ácido acetilsalicílico de tres formas de dosificación diferentes (dos en forma de comprimidos efervescentes con distintas características amortiguadoras, y una en forma de comprimidos convencionales), se estudió en voluntarios sanos. Se observó una absorción completa en todas las preparaciones estudiadas. Ambos comprimidos efervescentes se absorbieron rápidamente, alcanzando el pico de concentración plasmática en 45 minutos, mientras que los comprimidos convencionales alcanzaron el pico de concentración plasmática en 90 minutos. (Swarbrick y Boylan, 2002).

En otros estudio se comparó la farmacocinética de formulaciones convencionales de paracetamol frente a las formulaciones efervescentes. Las formulaciones simples de comprimidos de paracetamol dan lugar a niveles plasmáticos máximos que varían desde los

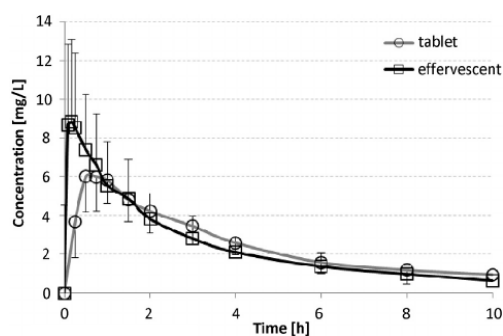


Figura 3

30 minutos hasta los 120 minutos, mientras que con las formulaciones efervescentes se alcanzan los niveles máximos antes de los 30 minutos en todos los voluntarios (figura 3), demostrando una mayor velocidad de absorción de las formulaciones efervescentes. Esto puede tener importantes implicaciones terapéuticas, ya que un efecto

analgésico rápido y predecible resulta beneficioso para el paciente. (Di Girolamo y col., 2007).

Hay otro estudio en el que se compara la biodisponibilidad de N-acetilcisteína (NAC) en comprimidos efervescentes, frente a la disolución de NAC. El resultado del estudio fue que ambas formulaciones obtienen valores de biodisponibilidad similares, por lo que llegaron a la conclusión de que utilizar el NAC en forma de comprimidos efervescentes es una buena alternativa a la disolución oral de NAC que se está utilizando como antídoto para las intoxicaciones de paracetamol, puesto que en forma de disolución resulta bastante desagradable para los pacientes debido a su sabor, y en forma de comprimidos efervescentes puede mejorarse su palatabilidad. (Greene y col., 2016).

Lo que se puede sacar en claro de estos estudios es que los comprimidos efervescentes han demostrado tener algunas ventajas frente a otras formulaciones convencionales: mejor biodisponibilidad en tiempo (mayor velocidad de acción, que resulta ventajoso en fármacos con capacidad analgésica), similar biodisponibilidad en cantidad pero mejor palatabilidad.

**5.g. Fabricación:**

Para llevar a cabo la elaboración de los comprimidos efervescentes se requiere un especial control en el ambiente en el que se lleve a cabo. Es esencial mantener una humedad relativa que no supere el 20% en toda la planta de producción. Además, es conveniente conseguir una temperatura uniforme de 21°C. No obstante, para evitar los problemas causados por la humedad ambiental, basta con un máximo de un 25% de humedad relativa a una temperatura ambiente controlada de 25°C o inferior.

La fabricación de los comprimidos efervescentes sigue el esquema general de producción de comprimidos convencionales, que queda resumida en la figura 4. En cuanto al equipamiento necesario, se podrá utilizar el equipo de procesamiento convencional (mezcladoras, granuladoras, compactadoras de rodillos, equipos de secado, molinos) para producir preparaciones efervescentes si se considera la influencia de la humedad atmosférica. Las máquinas de comprimir tienen que ser adaptadas para manejar los productos efervescentes. (Swarbrick y Boylan, 2002).

Como para obtener los comprimidos se utilizan máquinas de comprimir rotatorias de alta velocidad, el material con el que se alimente las prensas debe tener unas propiedades que eviten la segregación y así asegurar que el llenado de las matrices sea homogéneo, asegurando una producción de comprimidos de igual peso. Para lograr que los materiales tengan estas características, la granulación es una buena opción. (Stahl,

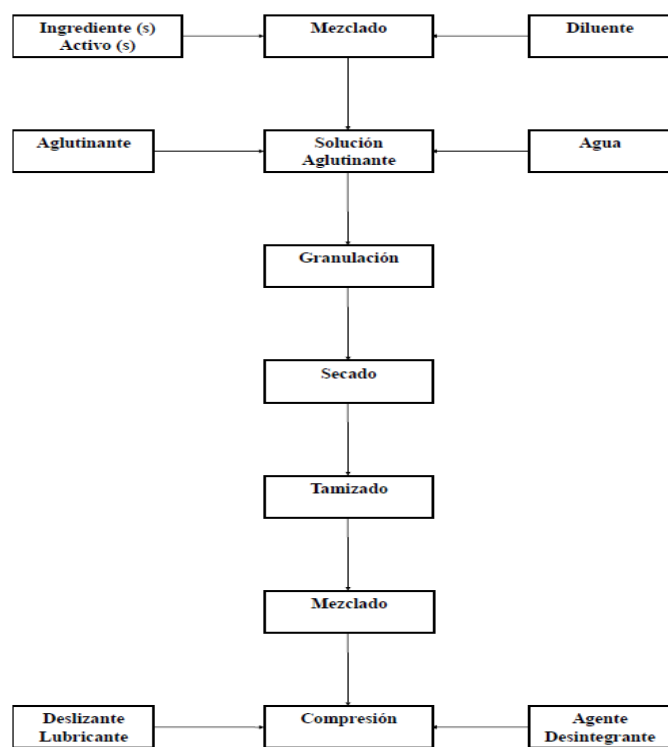


Figura 4

2014). Existen dos posibles vías de granulación y un tercer método alternativo:

➤ Granulación húmeda.

El componente ácido y el bicarbonato/carbonato de la formulación efervescente se pueden granular cada uno por separado, o como mezcla, con agua, etanol, isopropanol u otros solventes orgánicos.

Cuando se granula con disolventes no acuosos, no habrá reacción de efervescencia, siempre que las materias primas estén secas y el proceso se realice en una atmósfera de baja humedad. Cuando se granula con disolventes que contienen agua o con agua pura, se inicia la reacción efervescente. Se debe tener cuidado para mantener el control durante el proceso. (*Swarbrick y Boylan, 2002*).

En caso de realizar la granulación de los componentes ácido y álcali por separado, habrá que añadir un proceso de mezclado en seco subsiguiente. Como ventaja de este método, es que se pueden emplear maquinarias convencionales. La principal desventaja, es la necesidad de un mayor tiempo de funcionamiento y limpieza del equipo, hecho que se acentúa si no se dispone de dos líneas paralelas para granular. Además, el proceso de mezcla puede suponer un punto crítico y puede afectar a la homogeneidad de los comprimidos, ya que los materiales no quedan unidos en un mismo gránulo como ocurre en el proceso de granulación húmeda de los comprimidos convencionales.

Otra posibilidad es utilizar disolventes orgánicos como líquido aglutinante. Como la reacción de efervescencia sólo tiene lugar cuando los materiales entran en contacto con el agua, el uso de los disolventes orgánicos es una buena alternativa. Además, ofrece una serie de ventajas, como la necesidad de temperaturas más bajas para llevar a cabo el secado (menor punto de evaporación), o incluso la posibilidad de utilizar diferentes excipientes a los que podrían utilizarse con agua. La única desventaja de este método es la necesidad de equipos más complejos para manejar los fluidos.

La última posibilidad es utilizar agua como líquido aglutinante. Se añade en pequeña cantidad, iniciando una reacción de pre-efervescencia. Durante esta reacción se va a producir CO<sub>2</sub> que se va a liberar, pero también se produce agua que va a actuar como líquido aglutinante, y se va a producir más CO<sub>2</sub> y más agua. Se debe detener el proceso en un punto determinando, iniciando el proceso de secado y eliminando el agua. Se puede conseguir utilizando un granulador de alto cizallamiento con secado posterior, descargando el material en un secador de lecho fluido precalentado en el final del proceso de granulación. El punto crítico es la operación de descarga y transferencia, por lo que el proceso funcionará bien en lotes de pequeño y mediano tamaño.

Existe un proceso alternativo, la granulación por pulverización en lecho fluido, en el que la granulación y el secado ocurren simultáneamente. El proceso garantiza un nivel constante de humedad baja, limitando la reacción de pre-efervescencia a un mínimo. Además, cuando se utiliza el lecho fluido para el secado, es fácil conseguir niveles bajos de humedad al final del proceso, lo que es conveniente para su almacenamiento. La desventaja es que se necesita más cantidad de líquido aglutinante. (Stahl, 2014).

➤ Granulación seca.

Para materiales en los que no puede llevarse a cabo la granulación húmeda, puede utilizarse el briqueteado o bien compactadoras de rodillos. Las briquetas y el material procedente de la compactadora de rodillos se reducen al tamaño apropiado durante el proceso. Normalmente se necesita utilizar lubricantes en el proceso de briqueteado, pero no con la compactadora de rodillos. La granulación de los componentes ácidos y básicos de la formulación puede hacerse en conjunto o por separado. (Swarbrick y Boylan, 2002).

Una de las ventajas a destacar de la granulación por vía seca es que al no utilizar líquido durante el proceso, no se requiere un proceso de secado posterior. Además, se necesita un número limitado de equipos al requerir un número limitado de operaciones unitarias. No obstante, a pesar de tener buenos rendimientos con la compactadora de rodillos, la necesidad de emplear excipientes caros, hace que este procedimiento no sea tan atractivo. (Stahl, 2014).

Una vez hemos obtenido los gránulos por cualquiera de las dos vías mencionadas, habrá que obtener los comprimidos. La compresión de los comprimidos efervescentes difiere a los métodos empleados en comprimidos convencionales. En primer lugar, se necesitan condiciones que garanticen que la humedad final del comprimido no supera el 0,3%, que es bastante inferior si lo comparamos con el 2% de humedad que puede presentar un comprimido convencional. En segundo lugar, hay que tener en cuenta que los comprimidos efervescentes son más grandes, y puede conducir a una dureza insuficiente del comprimido con las consecuentes roturas y daños del producto final. Para solventar este problema, se puede aumentar el tiempo de permanencia mediante la modificación del montaje de pre-compresión en la máquina de comprimir. (Stahl, 2014).

Durante el llenado, la presión del polvo se obtiene mediante válvulas rotatorias. En ausencia de lubricante, los comprimidos podrían quedar pegados a las paredes. En caso de utilizar lubricantes, estos pueden ser sólidos o líquidos. Durante el procedimiento de compresión, los materiales de la superficie se ven obligados a ser transformados en comprimidos. Como en la

zona de compresión se genera aire seco, éste absorbe la humedad del material y se reduce su contenido. (Ipci y col., 2016).

➤ **Compresión directa.**

La compresión directa es un buen método alternativo que resulta satisfactorio en algunos productos, como ocurre por ejemplo con los comprimidos efervescentes de AAS. La compresión directa, normalmente requiere una selección cuidadosa de las materias primas, ya que para poder llevar a cabo el procedimiento, se necesitan unas características determinadas en los materiales, que son: buena fluidez, evitar la segregación y tener una buena compresibilidad. En definitiva, los productos efervescentes presentan los mismos problemas que los convencionales a la hora de llevar a cabo la compresión directa. (Swarbrick y Boylan, 2002).

**5.h. Acondicionamiento:**

Una vez el material ha pasado a forma de comprimidos, el área de superficie del material se ha reducido significativamente. Como consecuencia, la humedad que puede absorberse del aire también es menor por lo que la deshumidificación del aire resulta algo menos crítico ahora. (Stahl, 2014). No obstante, la humedad que está presente en el aire puede ser suficiente para iniciar la reacción de efervescencia si el producto no se protege correctamente. Cuando los consumidores abran los productos, estos volverán a estar expuestos a la humedad, por lo que hasta ese momento, es muy importante una correcta conservación de los productos efervescentes, garantizado por un buen empaquetado. (Swarbrick y Boylan, 2002).

**Materiales:**

Los productos efervescentes pueden empaquetarse de forma individual en bolsitas de aluminio o en tubos de metal. Es conveniente que las dimensiones del contenedor, cualquiera que sea, se adapten a las dimensiones de los comprimidos.

Los tubos metálicos son contenedores para varios usos con un cierre a prueba de humedad. Los comprimidos están apilados unos encima de otros, por lo que puede quedar una pequeña cantidad de aire entre ellos. Son tubos sin fisuras fabricados con aluminio. Se cierran con tapones de plástico que se ajustan perfectamente y que contienen gel de sílice que actúa como desecante. (Figura 5)



Figura 5

Cuando el empaquetado es en blisters de aluminio (Figura 6), se consigue un cierre hermético. Se emplea aluminio porque éste tiene baja permeabilidad al agua. (Swarbrick y Boylan, 2002).



Figura 6

Llenado:

Las operaciones de empaquetado se deben llevar a cabo en un ambiente de baja humedad para conseguir que se mantenga la estabilidad del producto. Las pastillas deben ser suficientemente duras para no romperse durante el envasado. (Swarbrick y Boylan, 2002).

### **5.i. Evaluaciones de producto:**

Se han propuesto diversos ensayos para determinar el contenido en dióxido de carbono del producto, como pueden ser ensayos gravimétricos, colorimétricos o volumétricos, así como medidas de pérdida de peso y pérdida de presión. Con el tiempo se han introducido otros métodos como pueden ser la monitorización de presión generada por CO<sub>2</sub> o la monitorización de pérdida de peso.

El análisis del contenido en humedad se lleva a cabo mediante el análisis de Karl Fischer, pero es necesaria una extracción previa con dioxano, ya que el bicarbonato sódico reacciona con el reactivo de Fischer, y como el bicarbonato es insoluble en dioxano no interferirá en la reacción. (Swarbrick y Boylan, 2002).

Evaluaciones en comprimidos:

El tiempo de desintegración y disolución es una característica imprescindible en los productos efervescentes. Un comprimido efervescente bien formulado debería tardar entre 1 y 2 minutos en obtener una solución. La temperatura del agua influye en el tiempo de disolución. Por ello, para llevar a cabo la evaluación habrá que elegir una temperatura de agua similar a la que utilizan los consumidores (generalmente agua fría).

La resistencia a la rotura y la friabilidad son factores que van a influir en la posibilidad de envasar los comprimidos en las líneas de envasado, ya que los comprimidos efervescentes se erosionan fácilmente por los bordes durante su manipulación.

La altura de los comprimidos influyen cuando se empaquetan en tubos, ya que la holgura y la estanquidad del envase depende de la altura del comprimido.

Cuando los comprimidos llevan poca cantidad de principio activo, es muy importante supervisar la uniformidad de contenido para asegurar una correcta dosificación. (Swarbrick y Boylan, 2002).

Evaluaciones en el área de producción:

Para la producción de comprimidos, hay compañías que llevan a cabo todos los procesos de la fabricación en áreas deshumidificadas con HR<20% y 20°C. Otras compañías realizan la mezcla, granulación, secado y molienda en condiciones normales de humedad, pero almacenando la mezcla final en áreas deshumidificadas mientras una fuente continua de aire seco atraviesa la mezcla, que será comprimida y envasada en otra área más pequeña, en este caso deshumidificada, donde se encuentran las máquinas de comprimir y de envasar. (Swarbrick y Boylan, 2002).

#### **5.j. Ventajas de las formulaciones efervescentes:**

- Comienzo rápido de la acción. La ventaja de los comprimidos efervescentes es que cuando se añade el agua, quedan en forma de solución cuando va a consumirse. Tendrá una absorción más rápida y completa que un comprimido convencional. Además, los efervescentes evitan el metabolismo de primer paso y ayuda a un comienzo rápido de acción.
- Buena tolerancia estomacal e intestinal. La disolución de los comprimidos efervescentes se da en una solución tamponada. Además, como está menos tiempo en contacto con el estómago, se consigue una menor irritación por parte del fármaco y una mayor tolerabilidad.
- Respuesta más consistente. Los fármacos liberados mediante la tecnología efervescente muestran perfiles farmacocinéticos reproducibles y predecibles, que son mucho más consistentes que los que muestran las formas farmacéuticas convencionales.
- Mayor portabilidad. Al ser en forma de comprimido, son más fáciles de llevar (en caso de tener que tomar alguna dosis fuera de casa) que las preparaciones líquidas. (Srinath y col. , 2011)
- Incorporación de grandes cantidades de principio activo. Un comprimido efervescente puede llegar a tener la dosis equivalente a 3-10 comprimidos convencionales.
- No se necesita tragar los comprimidos. Hay mucha gente que no es capaz de tragar los comprimidos, o que simplemente no les gusta hacerlo, como pueden ser niños o ancianos. Con los productos efervescentes sólo se necesita un vaso de agua para

administrar la dosis (200 mL aproximadamente), que es la cantidad que normalmente se utiliza para tragar los comprimidos convencionales o las cápsulas.

- Normalmente son agradables al gusto. Los productos efervescentes pueden incluir saborizantes para que sepan bastante mejor que una mezcla de polvos convencionales.
- Mejor dosificación. Hay estudios que demuestran que los polvos y comprimidos efervescentes mejoran la absorción de algunos principios activos en comparación a las formulaciones convencionales. Se debe a que el CO<sub>2</sub> generado en la reacción de efervescencia puede mejorar la permeabilidad de los principios activos por la vía paracelular (transporte a través de membrana). (Lee, 2016).
- Mejor estabilidad que formas farmacéuticas líquidas. Para fármacos que normalmente son inestables cuando se almacenan en forma de solución acuosa, suelen ser más estables en forma de comprimido efervescente. (Swarbrick y Boylan, 2002).

#### **5.k. Limitaciones de las formulaciones efervescentes:**

- Necesidad del principio activo a resistir medio ácido y básico. No podrán incluirse principios activos que se alteren bajo las condiciones ácidas y básicas de estas preparaciones. (Wen y Park, 2010).
- Elevado coste. Debido a la necesidad de utilizar instalaciones especializadas para la fabricación de los productos efervescentes (principalmente conseguir las condiciones de humedad deseadas), los costes de producción son elevados en comparación a los productos convencionales. (Stegemann, 2016).
- Residuos de algunos principios activos. Algunos principios activos producen residuos que no se pueden ocultar usando distintos sabores o edulcorantes.
- Tiempo de desintegración. Cuando se añade el producto efervescente al vaso de agua, en forma de comprimido, su desintegración puede llevar hasta 5 minutos. Esto depende principalmente de la temperatura del agua y del principio activo presente. (Lee, 2016).

## 6. Conclusiones

Los comprimidos efervescentes son una excelente alternativa a otras formas farmacéuticas presentes en el mercado, debido a diversas ventajas. Gracias a su rápido inicio de acción, los principios activos con acción analgésica se benefician en gran medida de este tipo de presentación, ya que ante un dolor que pueda ser tratado con paracetamol o ibuprofeno, (fármacos para los que existe presentación efervescente), el paciente quedará más satisfecho si queda atajado en 30 minutos, a que si tiene que esperar 1 hora hasta que empiece a sentir que hace efecto. Por otro lado, en casos puntuales en los que el dolor sea de garganta o de estómago, situaciones que pueden resultar un tanto desagradables para tragar un comprimido, poder tomar el fármaco bebido en forma de disolución, es otro punto a favor por el que podemos recomendar su uso. Además, gracias al CO<sub>2</sub> liberado durante la reacción de efervescencia, algunos sabores amargos procedentes de los principios activos quedan enmascarados y hacen que la toma del medicamento no sea tan desagradable.

No obstante, aparte de ser una presentación menos económica que otras, hay determinados pacientes que por sus circunstancias personales no deberían consumir este tipo de comprimidos por prevención.

Por todo ello, el farmacéutico debe conocer en qué casos puede llegar a recomendar el uso de esta presentación farmacéutica y cuando desaconsejarlo, para conseguir el mayor beneficio posible en todos los pacientes.

## 7. Bibliografía

1. Aulton M. E. . *Aulton's Pharmaceutics. The Design and Manufacture of Medicines*. Third Edition. Churchill Livingstone, Elsevier. 2007.
2. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), 2017.
3. Di Girolamo G. , Opezzo J. A. , Lopez M. I. , Schere D. , Keller G. , Gonzalez C. D., Massa J. M. , De los Santos M. C. . *Relative bioavailability of new formulation of paracetamol effervescent powder containing sodium bicarbonate versus paracetamol tablets: a comparative pharmacokinetic study in fed subjects*. Octubre de 2007.
4. George J. , Majeed W. , Mackenzie I. S. , MacDonald T. M. , Wei L. . *Association between cardiovascular events and sodium-containing effervescent, dispersible, and soluble drugs: nested case-control study*. British Medical Journal. Noviembre de 2013.
5. Greene S. C., Noonan P. K., Sanabria C., Peacock W. F.. *Effervescent N-Acetylcysteine Tablets versus Oral Solution N-Acetylcysteine in Fasting Healthy Adults: An Open-Label, Randomized, Single-Dose, Crossover, Relative Bioavailability Study*. Junio de 2016.
6. Ipci K. , Ökteimer T. , Birdane L. , Altintoprak N. , Bayar-Muluk N. , Passali D. , Lopatin A. , Bellussi L. , Mladina R. , Pawankar R. , Cingi C. . *Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration*. ENT Updates. 2016.
7. Lee R. E. . *Effervescent tablets: key facts about a unique, effective dosage form*. Amerilab Technologies. Abril de 2016.
8. Parikh D. M. . *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Third Edition. Informa healthcare. Nueva York, Londres. 2010.
9. Raw A. H. . *Effervescent products: Effervescent Technology for Today's Pharmaceuticals and Dietary Supplements*. Tower Laboratories. Julio 2016.
10. Srinath K. R. , Pooja Chowdary C. , Palanisamy P. , Vamsy Krishna A. , Aparna S. , Shad Ali S. , Rakesh P. , Swetha K. . *Formulation and Evaluation of Effervescent Tablets of Paracetamol*. International Journal of Pharmaceutical Research and Development (IJPRD). Mayo 2011.
11. Stahl H. . *Effervescent Dosage Manufacturing*. Pharmaceutical Technology Europe. Noviembre de 2014.

12. Stegemann S. . *Developing Drug Products in an Aging Society: From Concept to Prescribing*. Springer. American Association of Pharmaceutical Scientists. 2016.
13. Swarbrick J. , Boylan J. C. . *Encyclopedia of pharmaceutical technology*. Marcel Dekker, Nueva York. 2002.
14. Vila Jato J. L. . *Tecnología farmacéutica, Volumen II: Formas Farmacéuticas*. Sintesis. 1999.
15. Wen H. , Park K. . *Oral controlled Release Formulation Design and Drug Delivery: Theory to Practice*. Wiley. 2010.