

33
292



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

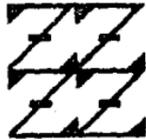
FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
ZARAGOZA

ESTUDIOS PREVIOS AL ESCALAMIENTO EN
COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE:
QUIMICO FARMACEUTICO BILOGO
P R E S E N T A :
ROBERTO LINARES ZAYOLA

U N A M
F E S
Z A R A G O Z A



LO HONRAN EN
SU HEREDITARIA DELECCION

MEXICO, D. F.

JULIO 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ESTE TRABAJO FUE REALIZADO EN:
CENTRO A.F. DE ESTUDIOS TECNOLOGICOS S.A.
EN EL DEPARTAMENTO DE DESARROLLO DE
FORMULACIONES

JURADO:

PRESIDENTE: Q.F.B. BEATRIZ ESPINOSA FRANCO
SECRETARIO: Q.F.B. PATRICIA PARRA CÉRVANTES
VOCAL: Q.F.B. LOURDES CERVANTES MARTINEZ
SUPLENTE: Q.F.B. CESAR ESCAMILLA FLORES
SUPLENTE: I.Q. MARIO BARROSO MORENO

INDICE

	PAG.
1.INTRODUCCION.....	1
2.FUNDAMENTACION DEL TEMA.....	3
2.1. Comprimidos.....	3
2.1.1. Definición.....	3
2.1.2. Excipientes.....	3
2.1.2.1. Diluentes.....	4
2.1.2.2. Aglutinantes.....	4
2.1.2.3. Desintegrantes.....	5
2.1.2.4. Lubricantes.....	6
2.1.2.5. Deslizantes.....	6
2.1.2.6. Aditivos de color.....	7
2.1.3. Métodos de fabricación de comprimidos.....	7
2.1.3.1. Granulación húmeda.....	7
2.1.3.2. Doble compresión.....	9
2.1.3.3. Compresión directa.....	9
2.2. Escalamiento.....	10
2.2.1. Requerimientos de planta piloto.....	11
2.2.1.1. Requerimientos de personal.....	11
2.2.1.2. Requerimientos de espacio.....	11
2.2.2. Variables.....	12
2.2.2.1. Variables relativas a la formulación.....	13
2.2.2.2. Variables relativas al proceso.....	16
2.2.3. Experiencias reportadas.....	19

2.3. Disolución.....	22
2.3.1. Definición.....	22
2.3.2. Factores que afectan la velocidad de disolución.....	23
2.3.2.1. Factores relacionados con las propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	23
2.3.2.1.1. Solubilidad del fármaco.....	23
2.3.2.1.2. Tamaño de partícula.....	24
2.3.2.2. Factores relacionados con excipientes de la formulación.....	24
2.3.2.2.1. Diluentes.....	25
2.3.2.2.2. Desintegrantes.....	25
2.3.2.2.3. Aglutinantes.....	26
2.3.2.2.4. Lubricantes.....	26
2.3.2.2.5. Aditivos de color.....	26
2.3.2.3. Factores relacionados con el proceso.....	27
2.3.2.3.1. Método de granulación.....	27
2.3.2.3.2. Efecto de la fuerza de compresión.....	27
2.3.2.4. Factores relacionados con el equipo y prueba.....	28
2.3.2.4.1. Agitación.....	28
2.3.2.4.2. Temperatura.....	29
2.3.2.4.3. pH del medio de disolución.....	29
2.3.2.4.4. Tensión superficial.....	30
2.4. Monografía de Clortalidona.....	31
2.4.1. Nombres químicos.....	31
2.4.2. Fórmula condensada.....	31
2.4.3. Peso molecular.....	31
2.4.4. Estructura química.....	31
2.4.5. Color y apariencia.....	32
2.4.6. Rango de fusión.....	32
2.4.7. Polimorfos.....	32

2.4.8. Solubilidad.....	32
2.4.9. Constante de ionización (pKa).....	32
2.4.10. Estabilidad.....	33
2.4.11. Biodisponibilidad y Farmacocinetica.....	33
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	36
4. OBJETIVO GENERAL.....	38
4.1. Objetivos Particulares.....	38
5. HIPOTESIS DE TRABAJO.....	40
6. MATERIAL, EQUIPO Y METODOS.....	41
6.1. Material.....	41
6.2. Equipo.....	41
6.3. Métodos generales.....	42
6.3.1. Estudio por calorimetría diferencial de barrido.....	42
6.3.2. Determinación de tamaño de partícula por el método de tamices.....	43
6.3.3. Determinación de tamaño de partícula por el método de microscopio.....	43
6.3.4. Velocidad de flujo.....	43
6.3.5. Angulo de reposo.....	44
6.3.6. Densidad aparente.....	44
6.3.7. Densidad compacta.....	45
6.3.8. Fabricación de comprimidos.....	46

	PAG.
6.3.9. Disolución.....	47
6.3.10. Friabilidad.....	47
6.3.11. Desintegración.....	48
6.3.12. Dureza.....	48
6.3.13. Variación de peso.....	48
6.3.14. Pruebas de estabilidad acelerada para el perfil de disolución.....	48
7. PARTE EXPERIMENTAL.....	49
8. RESULTADOS.....	50
8.1. Caracterización de p.a. y excipientes.....	53
8.2. Pruebas preliminares.....	57
8.3. Repetibilidad.....	63
8.4. Estabilidad acelerada del perfil de disolución.....	65
8.5. Robustez.....	66
9. DISCUSION DE RESULTADOS.....	76
9.1. Caracterización de p.a. y excipientes.....	76
9.2. Pruebas preliminares.....	77
9.3. Repetibilidad.....	79
9.4. Estabilidad acelerada del perfil de disolución.....	79
9.5. Robustez.....	80
9.5.1. Robustez del proceso.....	80
9.5.2. Robustez de la fórmula.....	87
10. CONCLUSIONES.....	89
11. BIBLIOGRAFIA.....	90

1. INTRODUCCION

Al entrar en vigencia el Tratado de Libre Comercio (TLC) en México se hace patente la necesidad de modernizar la tecnología, así como la revisión de la misma ya que ésta en las condiciones actuales aunque satisface las necesidades de la industria, también reprime el potencial creativo, dejando la iniciativa científica en manos de otros países, dentro de este marco es necesario buscar nuevas formas de producción (1), lo que para la industria farmacéutica se refleja como una prioridad en la fabricación de medicamentos que requieren de un alto desarrollo tecnológico, lo que permitiría generar la infraestructura tecnológica, para obtener productos con las características de calidad que se hayan planteado inicialmente. La fase de desarrollo representa la posibilidad de obtener productos que cumplan las anteriores expectativas, el desarrollo de una formulación representa tener el conocimiento pleno tanto del proceso como de la fórmula al grado de conocer los factores críticos que afectan las características del producto, para posteriormente determinar en que intervalo conviene mantenerlos. El estudiar, conocer y comprender los factores que afectan la calidad del producto nos permite tener una herramienta para resolver, con bases sólidas, problemas inherentes al escalamiento y de esta forma obtener productos que satisfagan las especificaciones iniciales, así mismo al conocer como afectan las variables propias del equipo o del proceso la calidad final de un producto, se están dando cimientos sólidos para la validación futura de ese producto.

Este trabajo, presenta una metodología que permite conocer las variables críticas que pueden afectar el escalamiento de comprimidos de clortalidona y obteniendo de esta manera las herramientas apropiadas para atacar y resolver de la mejor manera y en el menor tiempo posible cualquier problema que surga en esta etapa.

El trabajo experimental integra una caracterización del principio activo y excipientes, desarrollo de pruebas preliminares, repetibilidad del proceso, pruebas de estabilidad del perfil de disolución, así como la evaluación de la robutez del proceso.

Las variables críticas encontradas en cuanto a formulación son: distribución de tamaño de partícula del principio activo, así como el cambio de lote de aglutinante. En lo que se refiere al proceso de fabricación de comprimidos, los pasos críticos encontrados son: humectación (tiempo de amasado y volumen de agua), número de malla empleado para romper el granulado después de secar y durante el proceso de compresión la variación de dureza.

2. FUNDAMENTACION DEL TEMA

2.1. COMPRIMIDOS

Los fármacos se administran comunmente por vía oral, mediante formas farmacéuticas sólidas como son comprimidos o cápsulas. Los primeros se usan desde el siglo XIX. El término comprimido fue utilizado por primera vez por John Wyeth en Filadelfia (2).

Los comprimidos son una forma farmacéutica popular por las ventajas que ofrece al fabricante (estabilidad, conveniencia al envasar o al expedir, transporte, etc.) y al paciente (exactitud de dosis, facilidad de manejo y administración).

2.1.1. DEFINICION

Los comprimidos se definen como: Formas individuales de medicamentos sólidos preparados por compresión. Consisten principalmente de una mezcla de polvos, los cuales han sido compactados en una matriz para producir un cuerpo simple, rígido (3).

2.1.2. EXCIPIENTES

Los excipientes son aquellas sustancias que actúan como modificadores de algunas características del principio activo en una formulación, para favorecer su eficacia, seguridad, estabilidad, apariencia y aceptabilidad. Aunado a lo anterior, idealmente, deben ser física y químicamente inertes. (3)

Algunos excipientes comunmente empleados en comprimidos son:

- Diluentes
- Aglutinantes
- Desintegrantes
- Lubricantes
- Deslizantes
- Colorantes

2.1.2.1. DILUENTES

Son sustancias que incrementan el volumen, y hacen el comprimido de un tamaño práctico, algunos diluentes también proveen características apropiadas de flujo y compresión (3).

Ejemplos de diluentes son: lactosa, celulosa y derivados, manitol, sorbitol, inositol, fosfato de calcio, sulfato de calcio, sucrosa, almidón y derivados etc (2,3)

2.1.2.2. AGLUTINANTES

Son agentes que se utilizan para dar cohesividad al polvo, formando gránulos de dureza y tamaño considerable, con lo que se mejoran las cualidades de fluidez. Los aglutinantes pueden ser añadidos ya sea en forma seca con el diluyente y activados por la adición de agua, o por adición en solución o dispersión. En esta última forma, el aglutinante puede modificar su poder cohesivo con respecto a cuando es adicionado en forma seca (3).

Los aglutinantes se utilizan generalmente en intervalos de concentración del 2 al 15%, ejemplos de aglutinantes son: goma acacia, tragacanto, gelatina, etilcelulosa, polivinilpirrolidona, silicato de aluminio y magnesio, carboximetilcelulosa, entre otros (2,3)

Los factores principales que pueden ser modificados por los aglutinantes son: segregación, flujo, densidad aparente, solubilidad, fuerzas de unión, dureza, friabilidad, tamaño, forma y distribución de tamaño de partícula. (2,3,4)

2.1.2.3. DESINTEGRANTES

Son aquellas sustancias que se añaden a un comprimido para facilitar su disgregación, esta acción se obtiene al contacto con un medio acuoso. Estos agentes suelen mezclarse con los componentes activos y diluentes antes de la granulación. En algunos casos puede ser ventajoso adicionarlos en dos porciones, una parte se agrega antes de la granulación y el resto se añade antes de la compresión, de esta manera el desintegrante cubre un doble fin: la porción extragranular desintegra el comprimido rápidamente a gránulos y la parte intragranular disgrega los gránulos a partículas más pequeñas (2,3).

En la actualidad se reconocen cuatro mecanismos para explicar el funcionamiento de los desintegrantes (5).

- a) **Hinchamiento:** Se lleva a cabo por el contacto de las partículas del desintegrante y del fluido que los rodea; al ocurrir este contacto el desintegrante aumenta su volumen rompiendo la matriz del comprimido.
- b) **Deformación:** Durante la compresión el desintegrante sufre deformación plástica provocada por las fuerzas de compresión, al entrar en contacto con el fluido que lo rodea, las partículas recuperan su forma original provocando la ruptura del comprimido.
- c) **Capilaridad:** Es el mecanismo por el cual el agua se introduce a través de los espacios interparticulares, reduciendo la fuerza de unión entre las partículas, provocando de esta manera la ruptura del comprimido

d) Repulsión: Se efectúa cuando las partículas del fluido se introducen por los poros alterando la constante dieléctrica de las partículas, produciendo repulsión entre éstas y por lo tanto el rompimiento del comprimido.

El mecanismo de desintegración depende del tipo de desintegrante y del pH del medio. Ejemplos de desintegrantes son: almidón de maíz, almidón glicolato de sodio, almidón pregelatinizado, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, croscarmelosa, crospovidona, etc(2,3).

2.1.2.4. LUBRICANTES

Son agentes que actúan sobre las superficies de las partículas en movimiento, reduciendo la fricción intraparticular y entre el punzón y la pared de la matriz, también facilita la expulsión del comprimido de la matriz (3).

Hay dos factores que son críticos cuando se emplean estos excipientes: el tamaño de partícula del lubricante y el tipo y duración del proceso de mezclado.

Los lubricantes de uso común comprenden talco, estereato de magnesio, estereato de calcio, ácido esteárico, la cantidad varía de 0.1 a 5% dependiendo del tipo de éste y de las características del granulado que se va a lubricar (2,3)

El lubricante puede influir en algunas características de los comprimidos como: dureza, tiempo de desintegración, friabilidad y velocidad de disolución principalmente (2,3)

2.1.2.5. DESLIZANTES

Estos excipientes mejoran las características de fluidez de una mezcla de polvos, siempre se agregan en seco antes de la compresión (2).

El dióxido de silicio es el deslizante más común, por lo general se usa en concentraciones de 1% o menores. (2)

2.1.2.6. ADITIVOS DE COLOR

Son adicionados en la formulación para mejorar el aspecto físico o para mantener un control del producto durante su fabricación. El método más común para agregar color es disolver el colorante en la solución aglutinante antes del proceso de granulación (2).

Los colorantes deben ser autorizados para uso en humanos por organismos gubernamentales o de legislación internacional como la Secretaría de Salud (S.S.), la Food and Drug Administration (F.D.A.) entre otros. La F.D.A. en general los clasifica en dos grupos: aquellos que están sujetos de certificación como el FD&C Azul No.1, FD&C rojo No. 3, FD&C amarillo No.5, etc. y los que no están sujetos de certificación como el talco, dióxido de titanio, óxidos de hierro, β -caroteno etc (6).

2.1.3. METODOS DE FABRICACION DE COMPRIMIDOS

Los tres métodos comúnmente empleados para la fabricación de comprimidos son: granulación húmeda, doble compresión y compresión directa (2,7).

2.1.3.1. GRANULACION HUMEDA.

Es el método más utilizado para preparar comprimidos debido a que en este proceso generalmente se mejoran las características de fluidez y de compactación esenciales en el proceso de compresión. Su desventaja principal es la cantidad de operaciones unitarias involucradas (2).

Los pasos generales de la granulación húmeda son (2,3):

- a) Pesado y mezclado del principio activo con diluyente y en ocasiones con parte del desintegrante.
- b) En muchas ocasiones preparación de la solución o dispersión aglutinante
- c) Humectación de la mezcla con el fluido aglutinante, hasta formar una pasta consistente. La formación de esta pasta se caracteriza por una serie de estados descritos por Newitt y Conway-Jones, a saber (7,8):
 - Estado pendular. Al entrar en contacto el líquido humectante con la mezcla de polvos, éste empieza a acumularse sobre la superficie, generando puntos de contacto, existiendo intragranularmente espacios vacíos.
 - Estado funicular. Al incrementar el líquido humectante, varios puntos de contacto empiezan a coalescer disminuyendo los espacios vacíos, originando un estado funicular, el cual aumenta la fuerza cohesiva del granulado húmedo.
 - Estado capilar. Al seguir adicionando más líquido, los espacios vacíos son casi eliminados, la unión de los gránulos se efectúa por fuerzas interfaciales generadas entre la superficie granular y la presión capilar del espacio llenado por el líquido. Este estado coincide con la fuerza máxima del granulado húmedo.
 - Estado de formación de gota. Al seguir adicionando líquido, las partículas se juntan por la tensión superficial, pero la falta de fuerzas intragranulares hace que la estructura sea débil.
- d) El granulado húmedo se hace pasar a través de una malla de abertura adecuada para las características del granulado deseado.
- e) El material húmedo se seca, ya sea a través de hornos de lecho fijo, o de lecho fluido.

f) Después de secar, se reduce el tamaño de partícula del granulado pasándolo por un granulador con malla de abertura específica.

g) Posteriormente, el lubricante y el resto de diluyente y/o desintegrante se mezcla con el granulado.

h) El granulado obtenido en el paso anterior se comprime.

2.1.3.2. DOBLE COMPRESION.

La doble compresión se utiliza como método preliminar en los casos en que la granulación húmeda no es conveniente ya sea por que el principio activo es sensible a la humedad o a las temperaturas de secado y no sea factible de comprimirse directamente. La preparación del granulado se efectúa bajo condiciones secas, mezclando el principio activo con el aglutinante, desintegrante, lubricante y diluyente; generalmente se comprime formando comprimidos de gran tamaño, éstos son molidos y pasados por un tamiz apropiado, finalmente se adiciona el lubricante y el resto de los excipientes al granulado, se mezcla y se efectúa otra compresión (2,3).

2.1.3.3. COMPRESION DIRECTA.

Consiste en comprimir directamente el material en polvo. En este tipo de compresión la estructura cristalina y la fluidez de los ingredientes son factores determinantes para que la sustancia pueda comprimirse directamente.

El procedimiento de fabricación consiste en tamizar y mezclar todos los componente para finalmente realizar la compresión (2,3).

2.2 ESCALAMIENTO

El escalamiento se define como el proceso de incrementar el tamaño de un lote (9). Esta definición tan simple, involucra una serie de circunstancias referentes a equipo, personal, instalaciones, etc. que hacen de esta operación, tal vez, la operación menos entendida en la cadena de eventos que llevan al lanzamiento de un nuevo producto. La meta del escalamiento es realizar la manufactura a gran escala de un medicamento, con las características obtenidas durante la fase de desarrollo. Para alcanzar esta meta es necesario superar algunas dificultades que están relacionadas al fármaco, a los excipientes usados, a los controles que son aplicados durante el proceso y a la extrapolación de producción del producto de pequeña a gran escala (10,11,12).

El éxito del proceso de escalamiento depende en gran parte de la existencia de un programa del departamento de desarrollo, que contemple los estudios necesarios para poder prever o dar soluciones efectivas cuando el escalamiento se lleve a cabo (13,14).

Para poder realizar los estudios de desarrollo se requiere contar con una planta piloto que debe cubrir requerimientos de personal, equipo, almacenes, administración, etc. Los estudios que se realicen deben abarcar aspectos de la formulación relacionados a excipientes, principios activos así como al proceso mismo; para obtener un entendimiento global y profundo de las variables que pueden afectar el escalamiento, generando las bases suficientes para dar una alternativa correcta (13).

Algunos autores proponen que el método de solución de problemas en el escalamiento consiste en atacarlos sistemáticamente; en algunas ocasiones

el diagnóstico puede ofrecer buenos resultados, pero en otros casos, sólo el ensayo y error pueden resolver los problemas (12).

2.2.1. REQUERIMIENTOS DE PLANTA PILOTO.

Antes de iniciar cualquier tipo de trabajo dentro del Laboratorio de Desarrollo es necesario que existan ciertos requerimientos mínimos para que un desarrollo farmacéutico sea llevado de la mejor manera posible (4,13).

2.2.1.1 REQUERIMIENTOS DE PERSONAL.

La calificación requerida para ocupar una posición en la organización de una planta piloto, es una mezcla de buenos conocimientos teóricos y de alguna experiencia práctica en el área de producción, el personal deberá ser capaz de asimilar y desarrollar la compleja relación que existe entre los procesos farmacéuticos y el impacto potencial con los atributos químicos, físicos, bioquímicos y médicos de la forma farmacéutica (13).

2.2.1.2. REQUERIMIENTOS DE ESPACIO.

Una planta piloto requiere de diferentes tipos de espacio (13):

-De administración y procesamiento de la información. Tanto para fines del manejo de la documentación de los requerimientos legales, aspecto de suma importancia, así como también del almacenamiento de la información de las pruebas de estabilidad, protocolos, etc. será necesario disponer de espacios adecuados. éstos de preferencia deberán contar con terminal de computadora.

-Área para pruebas físicas. Es necesario contar con un espacio adecuado en la planta piloto donde las muestras puedan ser manejadas y se les efectúen pruebas físicas como: pH, viscosidad, dureza, velocidad de disolución, etc.

-Área de proceso. Dentro de una planta piloto, generalmente se procesan prácticamente todas las formas farmacéuticas, sin embargo en general no se cuentan con espacios suficientes, por lo tanto es necesario dividir por áreas para cada tipo de proceso que se lleve a cabo. Estas áreas deberán cumplir con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura como: diseño apropiado de la construcción, de tal forma que faciliten la limpieza y mantenimiento y se evite la entrada de basura o insectos; así como una adecuada iluminación y ventilación, control de aire, humedad y temperatura.

-Área de almacenes. Así mismo se deberá contar con un área de almacenes para materias primas que de igual forma cumpla con los requerimientos de Buenas Prácticas de Manufactura; tales como iluminación, ventilación, capacidad de almacenamiento, contar con tarimas o anaqueles para evitar que las materias estén en contacto directo con el piso, y el equipo adecuado para el manejo de los materiales almacenados, así como de espacios adecuados para la descarga o pesada de éstos. Por otro lado se deberá verificar que las materias con que se cuenten tengan su registro y certificados apropiados.

2.2.2 VARIABLES

Antes del escalamiento es necesario tener un conocimiento detallado de las principales variables que afectan el proceso, de tal forma que el incremento del tamaño del equipo y lote sean los únicos factores desconocidos.

Las variables involucradas en el escalamiento, en general se dividen en dos grandes grupos: (12)

- Variables relativas a la formulación
- Variables relativas al proceso.

2.2.2.1 VARIABLES RELATIVAS A LA FORMULACION

Idealmente, los excipientes deben cumplir con numerosas características. Deben ser químicamente inertes con respecto al fármaco, así como ser compatibles con otros excipientes de la formulación, deben estar disponibles por varios proveedores, quienes ofrezcan materias primas que no exhiban variabilidad de lote a lote en sus propiedades, ya sean intrínsecas o extrínsecas, y éstos deben estar caracterizados por los proveedores. Pero en la realidad esto no sucede, existe una variabilidad importante en los procesos de fabricación de los excipientes lo que trae como consecuencia alteraciones en las propiedades de éstos. Los excipientes requieren pruebas analíticas, pero también requieren de pruebas en sus propiedades físicas que nos aseguren la funcionalidad de éstos.

Estas características fisicoquímicas son de particular importancia durante el escalamiento ya que cambios, en forma o distribución de tamaño de partícula, polimorfismo o densidad de partícula pueden afectar a la formulación o el proceso, así mismo nos da una idea de que tan robusta es una formulación y/o proceso, es decir que tantos cambios en cuanto a características de excipientes y principio activo, ya sean físicas (como propiedades reológicas o distribución de tamaño de partícula) o químicas (por ejemplo composición en caso del estereato de magnesio) puede soportar una formulación sin que se modifiquen sus propiedades finales como forma farmacéutica o sus características de liberación del principio activo (15,16).

La variación en las características físicas, fisicoquímicas o químicas en las materias primas y/o principio activo constituye una de las causas mayores de variación del producto o desviación de sus especificaciones, frecuentemente las materias primas pueden cambiar importantemente sus características cuando se cambia de lote o proveedor (11,12,19). Dentro de la literatura se encuentran diversos casos de variaciones de materias primas que cambian de manera importante las características del producto:

Por ejemplo un cambio de morfología en la estructura cristalina del principio activo puede, traer como consecuencia una disminución en la velocidad de disolución (11). Un cambio en la humedad de lote de principio activo puede traer problemas de laminación, que se resuelve al controlar la humedad de éste (17).

En diversos reportes se señala que al existir variaciones en la distribución de tamaño de partícula, se ven modificadas diversas características como: velocidad de disolución o características de lubricación. (11,12,19).

Adicionalmente a los cambios en la distribución de tamaño de partícula, cristalinidad, solvente de cristalización, agua de hidratación, etc. pueden afectar características como: propiedades de flujo, compactabilidad, requerimientos de lubricación, características de humectación, así como modificación en la velocidad de disolución del comprimido. (12,18,20)

Para evitar problemas relacionados con excipientes o el principio activo es necesario una caracterización de los materiales empleados. (19)

Pruebas específicas para excipientes se encuentran en el National Formulary, sin embargo este compendio no menciona propiedades físicas o fisicoquímicas, sólo se dan pruebas tales como: identificación, rotación específica, límites microbianos, acidez o alcalinidad, contenido de agua, residuos de ignición, metales pesados, etc. Estos ensayos pueden proveer una adecuada representación de la calidad química de los excipientes pero no es usual describir las características físicas asociados con éstos. (21)

La falta de una caracterización física y fisicoquímica es particularmente problemática por que está asociada a la funcionalidad de los excipientes dentro de la formulación (15,21)

La caracterización física y fisicoquímica de los materiales utilizados puede darse a diferentes niveles (21):

-A nivel molecular, (propiedades asociadas como moléculas individuales), son generalmente probadas usando métodos de espectroscopía electrónica, espectroscopía vibracional o técnicas de resonancia magnética.

-A nivel partícula,(propiedades asociadas a partículas individuales), son caracterizadas por estudios de morfología de partícula, distribución de tamaño de partícula, difracción de rayos X o métodos de análisis térmico.

-A nivel conjunto,(propiedades asociadas como conjuntos de partículas), son caracterizadas por estudios micrométricos (área específica, porosidad y densidad) o caracterización de polvo (determinación de flujo, índice de compactación etc.).

En adición a una adecuada caracterización física y química de los componentes de una formulación, se debe contar con un buen programa para evaluar como afectan estos componentes al proceso. (19,22) Una guía es la siguiente:

1. De cada materia prima se deben probar diversos lotes, se recomienda al menos tres de cada proveedor primario, así como de proveedores alternativos, para evaluar como afectan sus características al proceso y al producto; y así establecer las especificaciones adicionales con intervalos apropiados de acuerdo a las características que se hayan observado que son críticas para el proceso.

2. Dependiendo de la susceptibilidad inherente a la materia prima se deben hacer pruebas de estabilidad microbiológica, química y/o física.

3. Es conveniente fabricar diversos lotes del producto, con materias primas que se encuentren en los límites de especificación inferior y superior. Tales pruebas serán especialmente útiles cuando se conoce que el producto puede ser muy sensible a pequeños cambios en las características de los excipientes o principio activo.

2.2.2.2 VARIABLES RELATIVAS AL PROCESO.

Para evitar o prever problemas durante el escalamiento, se debe retar al proceso en la etapa de desarrollo, con el fin de establecer que variables son críticas así como determinar cuales pueden ser controladas, para asegurar una producción consistente del producto; aunado a esto se pueden generar datos para establecer intervalos numéricos y límites de especificación para cada uno de los parámetros de prueba del producto. (23)

Cuando se desarrollan formas de dosificación sólidas, hay numerosos factores que deben ser considerados, con este propósito existen dentro de la literatura guías generales que puede ayudar a establecer una metodología.

Las guías de validación para procesos (19) pueden servir de base para evaluar las diferentes etapas de un proceso para formas de dosificación sólida. Algunos de los puntos más importantes se describen brevemente a continuación:

1. Evaluación del tiempo de mezclado. Determinación del tiempo óptimo de mezclado basándose en pruebas de homogeneidad y/o segregación; probando diferentes cargas en el mezclador, tiempos de mezclado y velocidad de mezclado.

2. Evaluación del proceso de granulación húmeda. Probando concentración de aglutinante, solubilidad del aglutinante en el disolvente de humectación, cantidad de solución aglutinante, tiempo de mezclado y efecto de sobrehumectación sobre las características físicas del granulado y del comprimido.

3. Evaluación del proceso de secado. Evaluando el granulado a diferentes porcentajes de humedad, condiciones de equipo y/o instrumentos para obtener un secado óptimo (flujo de aire, temperatura de entrada, eficiencia del secado, carga, temperatura de salida del secador).

4. Evaluación del proceso de molienda. Probando diferentes tipos de molino, velocidad, carga y número de malla utilizada (la cual nos dará diferentes distribuciones de tamaño de partícula o de gránulo).

5. Evaluación de la compresión. Evaluando flujo en la tolva, velocidad óptima de la tableteadora (comparando la compresión a alta y baja velocidad), intervalo de fuerza de compresión.

Una herramienta útil para evaluar parámetros del proceso, es el diagrama de Ishikawa o mejor conocido como diagrama de causa-efecto (22). Una modalidad de este diagrama se presenta en la Fig. 1.

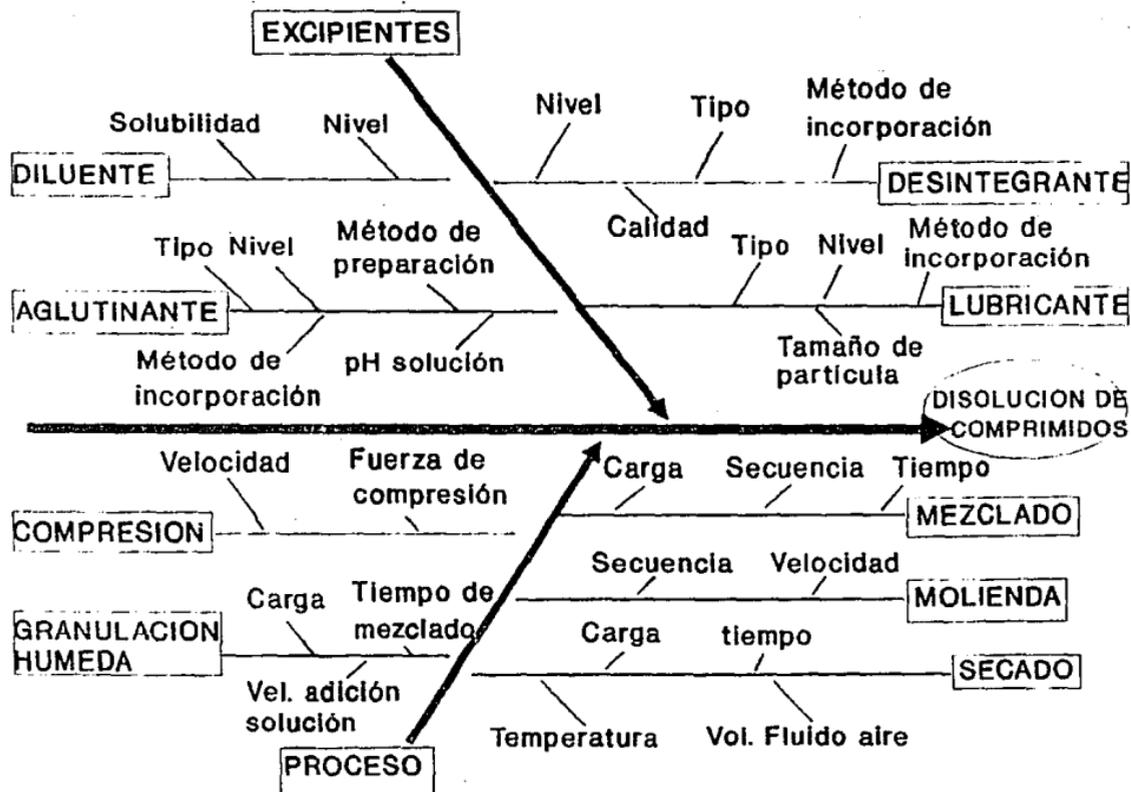


FIGURA 1. DIAGRAMA CAUSA-EFECTO PARA DISOLUCION DE COMPRIMIDOS

Donde se observa que existe una gran complejidad entre las variables, que hace que en realidad todas las variables estén íntimamente relacionadas y dependan unas de otras. (9)

2.2.3. EXPERIENCIAS REPORTADAS.

Dentro de la literatura se encuentran reportados una variedad de problemas relacionados al escalamiento con respecto a los procesos involucrados, algunos ejemplos de éstos son:

Problemas de lubricación.

Es conocido que lubricantes eficientes -por ejemplo estereato de magnesio- tienen efectos negativos sobre la dureza del comprimido, sobre la velocidad de desintegración y en la disolución del fármaco (20,24,25)

Este efecto no sólo depende de los componentes del comprimido y concentración de lubricante usado, sino también del tiempo y procedimiento de mezclado. Este efecto es explicado por la formación de una capa lubricante durante el proceso, esta capa es un resultado de la adhesión de partículas de sustrato con pequeñas partículas de lubricante, las cuales son cortadas mecánicamente de los cristales de lubricante durante el proceso de mezclado (21).

Se han observado diferencias en el efecto de lubricación entre mezcladores pequeños y mezcladores industriales, cuando son operados a una misma velocidad de rotación, esto puede ser causado por diferencias en fuerzas de corte generadas durante el proceso de mezclado y en la eficiencia del procedimiento de mezclado. En los mezcladores industriales, la carga es mucho más grande que en los mezcladores de laboratorio. El incremento de

carga genera grandes fuerzas de corte durante el mezclado, éstas generan a su vez el incremento del corte de pequeñas partículas y la formación de la capa lubricante, por esta razón la formación de la capa lubricante y los subsecuentes problemas son más evidentes en grandes mezcladores que en mezcladores para laboratorio (18,23,24).

En general, durante la etapa de desarrollo, mezcladores pequeños son usados para determinar la sensibilidad de la formulación ante el efecto del mezclado con lubricante, para superar la limitante que esto representa, es recomendable que para realizar una predicción de los efectos de sobrelubricación en mezcladores de capacidad industrial, a través de mezcladores de escala laboratorio éstos deben operarse a grandes velocidades de rotación (20).

Problemas durante la granulación húmeda.

Leuenberg describe un diseño experimental para el escalamiento de procesos en la etapa de granulación, generando ecuaciones, las cuales muestran sensibilidad a pequeñas variaciones de las variables críticas en la etapa de granulación. Esta herramienta matemática, sin embargo, es difícil de usar en procesos de granulación comunes, por el número de variables que están involucradas en dicho proceso, por lo que la granulación por vía húmeda difícilmente puede ser descrita adecuadamente por ecuaciones matemáticas (26).

Muchos de los problemas encontrados durante el escalamiento se deben a que los principios de funcionamiento de los equipos de pequeña y gran escala son diferentes, esto da como resultado diferencias en movimiento de partículas y en las fuerzas dinámicas involucradas en el proceso, estas diferencias pueden afectar el crecimiento del gránulo así como las propiedades físicas del gránulo final (25).

Para mezcladores planetarios se ha encontrado que la cantidad de líquido requerido para granular puede ser linealmente dependiente del tamaño del lote (26).

Para granulaciones en lecho fluido es más complicado, por que el contenido de humedad es el resultado de un balance entre la adición de líquido y la evaporación; el incremento en el volumen de aire fluidizado no es proporcional al tamaño del lote. Un incremento proporcional en el flujo de líquido puede resultar en una sobrehumectación, el volumen de aire y la capacidad de secado son relativamente más bajos al escalar, y si es necesario la capacidad de secado del aire puede ser incrementado por aumento en la temperatura del aire (26,27).

Escalamientos en mezcladores de alta velocidad fueron examinados por Richardson y Schaefer (26).

El primero de ellos analizó el escalamiento en mezcladores tipo dionna comparando un equipo de 25 litros contra una de 600 litros, el tiempo de granulación que encontró fue más largo para la mezcladora de 600 litros.

Schaefer realizó granulados en nueve diferentes mezcladores de alta velocidad de tamaños de 5 a 300 litros. Encontró que en los grandes mezcladores existía una distribución de líquido menos homogénea, una amplia distribución de tamaño de gránulo y una alta porosidad intragranular, probablemente debido a que existe menos contacto entre las espas y la masa húmeda.

Concerniente al escalamiento en mezcladores de alta velocidad, las variables tienen que ser escogidas de tal forma que el contenido de humedad y la porosidad intragranular del granulado sea la misma para las condiciones de laboratorio y planta industrial, generalmente las condiciones de proceso varían al realizar el escalamiento. (8,11,12)

2.3. DISOLUCION

En años recientes se ha prestado mucha atención al problema de biodisponibilidad de los fármacos, ésta usualmente es determinada por la velocidad de liberación desde la forma farmacéutica. La liberación es gobernada por factores tales como la difusión y absorción del fármaco, la velocidad de disolución, y otros factores.

El papel del proceso de disolución en la eficiencia de una forma farmacéutica sólida (comprimidos cápsulas,etc.) ha sido objeto de extensas investigaciones en los últimos años , aún cuando ya en 1948, Sperandio y colaboradores dejaron claramente establecido este efecto, al mismo tiempo Parrot indicaba la importancia de la cinética de disolución en la disponibilidad biológica de los medicamentos. Posteriormente, Nelson y otros investigadores han reafirmado el concepto de que el proceso de absorción de fármacos a nivel gastrointestinal esta controlado por la velocidad con que éstos se disuelven en los medios fisiológicos que allí se encuentran, ya que el mecanismo más generalizado de absorción es la de difusión pasiva de las moléculas disueltas, especialmente bajo su forma no ionizada, a través del epitelio gastrointestinal (28).

2.3.1. DEFINICION

La velocidad de disolución puede ser definida como la velocidad con la cual un soluto cambia de un estado que puede ser cristalino o amorfo a otro estado en forma de dispersión molecular en el disolvente (29).

2.3.2 FACTORES QUE AFECTAN LA VELOCIDAD DE DISOLUCION

Los factores que afectan la velocidad de disolución pueden ser clasificados bajo tres categorías principales (30,31,32):

1. Factores relacionados a las propiedades fisicoquímicas del fármaco.
2. Factores relacionados con la formulación y proceso
3. Factores relacionados con el equipo y parámetros de prueba.

2.3.2.1 FACTORES RELACIONADOS CON LAS PROPIEDADES FISICOQUIMICAS DEL FARMACO.

2.3.2.1.1 SOLUBILIDAD DEL FARMACO.

La solubilidad es un parámetro termodinámico que representa la concentración de un fármaco en equilibrio con el solvente, la solubilidad del fármaco juega un papel primario en el control de la disolución de la forma farmacéutica. De acuerdo con la ecuación de Noyes-Whitney, la solubilidad del fármaco representa el factor más importante en la velocidad de disolución. Los datos de solubilidad pueden ser usados como una ayuda para predecir la causa de un problema con biodisponibilidad (28).

Dentro de los factores que pueden modificar la solubilidad de una sustancia estan (28,30):

a) Naturaleza química del sólido

Si se considera como solvente al agua, ésta constituye un excelente medio en el cual los electrólitos se disocian fácilmente en iones. Respecto a aquellas sustancias que contienen a la vez una parte polar y otra no polar, su solubilidad depende de la relación entre cada uno de estos grupos. Un modo de influir en la solubilidad de una sustancia sólida y por consiguiente en su

velocidad de disolución. consiste en emplear sales de sustancias ácidas o básicas.

b) Polimorfismo

Cuando existen varias formas polimórficas generalmente las más inestables son más solubles y por lo tanto tienen una mayor velocidad de disolución que las más estables.

c) Impurezas

Trazas de impurezas, no detectables por los métodos químicos pueden inhibir la disolución.

2.3.2.1.2 TAMAÑO DE PARTICULA.

Hay una relación directa entre el área de superficie del fármaco y su velocidad de disolución. Cuando el área de superficie se incrementa debido a una disminución del tamaño de partícula la velocidad de disolución puede ser más rápida (28).

Sin embargo, cuando se emplea esta técnica para aumentar la velocidad de disolución es importante estar conscientes del hecho de que es el área de superficie efectiva es la que hay que aumentar, ya que ésta es la superficie expuesta al medio. Si el compuesto es hidrófobo y el disolvente tienen pobres propiedades de mojado, la reducción de tamaño de partícula puede proporcionar una superficie efectiva más pequeña y por lo tanto una velocidad de disolución más baja (28).

2.3.2.2 FACTORES RELACIONADOS CON EXCIPIENTES DE LA FORMULACION.

Los excipientes empleados en la preparación de formulaciones farmacéuticas sólidas, pueden ejercer diversos efectos sobre las características

de disolución de los principios activos. De todas las formas farmacéuticas, los comprimidos son los que suelen presentar más a menudo problemas de disolución debido a su complejidad en cuanto a componentes y procesos a que debe recurrirse para obtener una forma farmacéutica aceptable (28,30,32).

2.3.2.2.1 DILUENTES.

Se ha estudiado el efecto del almidón, que es uno de los diluentes más usados, se ha encontrado que al aumentar el contenido de almidón se incrementa la velocidad de disolución, esto es atribuible a las propiedades de desintegración del almidón.

También se ha encontrado efectos de adsorción y complejación de algunos fármacos con diluentes, por ejemplo a las tetraciclinas con el trisilicato de magnesio e hidróxido de aluminio, este tipo de complejos se ha reportado para prednisona, hidroclorotiazida y oxitetraciclina (28).

2.3.2.2.2 DESINTEGRANTES.

En general un desintegrante posee una capacidad de hinchamiento al contacto con el agua lo cual permite una desintegración del comprimido y una disgregación de los granulos si éste se encuentra intragranularmente lo cual favorece la velocidad de de disolución.

Los almidones poseen características de buenos agentes desintegrantes que permiten obtener velocidades de disolución óptimas de los principios activos (28).

2.3.2.2.3 AGLUTINANTES.

De manera general, la adición de aglutinantes tendrá como consecuencia el aumento del tiempo de desintegración y por consiguiente la disminución de la velocidad de disolución.

Sin embargo, para granulación húmeda, se ha mostrado un mejoramiento en la velocidad de disolución de fármacos poco solubles por impartición de propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos, por ejemplo: polivinilpirrolidona (28,32).

2.3.2.2.4 LUBRICANTES.

La adición de lubricantes tales como talco y estereato de magnesio, tienden a prolongar el tiempo de desintegración, este efecto se explica por la formación de una capa hidrófoba que impide la humectación de las partículas.

La cantidad y el método utilizado por el cual el lubricante es adicionado puede afectar las propiedades del granulado. Un prolongado mezclado de lubricante con el granulado puede afectar significativamente la dureza, desintegración y velocidad de disolución (28,32).

2.3.2.2.5 ADITIVOS DE COLOR.

Se ha demostrado que la presencia de aditivos de color reducen drásticamente la velocidad de disolución, esto se explica considerando que parte de la partícula del compuesto se cubre por una película de color absorbida (32).

2.3.2.3 FACTORES RELACIONADOS CON PROCESO DE FABRICACION.

La tecnología empleada en la obtención de los comprimidos y las condiciones de trabajo pueden influir en alto grado en la velocidad de liberación de los principios activos y en consecuencia, afectar substancialmente su actividad farmacológica (28,30,32).

2.3.2.3.1 METODO DE GRANULACION.

Diversos estudios muestran que el proceso de granulación, en general, aumenta la velocidad de disolución de fármacos poco solubles. Los excipientes tienden a incrementar la hidrofiliidad de los principios activos. La granulación húmeda fue considerada como un método superior comparado con el procedimiento de doble compresión o compresión directa. Con el advenimiento de nuevas máquinas tableteadoras y nuevos materiales, es evidente que una cuidadosa formulación, una secuencia de mezclado conveniente, y orden de adición de diversos ingredientes son los principales factores que afectan las características de los comprimidos y no el método de granulación per se.

Si bien el método de granulación húmeda es empleado ampliamente, el método tiene varias desventajas. El líquido en conjunto con el aglutinante causa coalescencia entre las partículas pudiendo causar, bajo estas condiciones, una baja en la actividad del fármaco, también en el proceso de secado, el uso de calor y aire pueden descomponer los fármacos termolábiles y afectar la uniformidad de contenido a través de la migración del soluto.(32)

2.3.2.3.2 EFECTO DE LA FUERZA DE COMPRESION

Existe una gran influencia de la fuerza de compresión sobre la densidad aparente, porosidad, dureza, tiempo de desintegración de los comprimidos.

Se reporta (28) que una fuerza débil de compresión disminuye la velocidad de disolución del principio activo. Cuando se incrementa la fuerza de compresión, la velocidad de disolución aumenta hasta un nivel máximo y luego desciende nuevamente. Lo anterior se atribuye a una diferencia de penetreabilidad del líquido al interior de los comprimidos para lograr su desintegración primaria, seguida de una disgregación de los gránulos en la que se libera el principio activo al medio de disolución.

2.3.2.4 FACTORES RELACIONADOS CON EL EQUIPO Y PRUEBA.

2.3.2.4.1 AGITACION.

La relación entre la intensidad de agitación y la velocidad de disolución cambia de acuerdo con el tipo de agitación que se utilice, el tipo de flujo (laminar o turbulento) que exista, la forma y el diseño del agitador y las propiedades fisicoquímicas del sólido, así tenemos que cuando se usa un agitador -canastilla o paleta- la velocidad de agitación genera un flujo que cambia continuamente la interfase sólido/líquido existente entre el disolvente y el fármaco. Con el fin de evitar turbulencia y mantener un flujo laminar reproducible, que es esencial para obtener resultados reproducibles, se recomienda mantener a un nivel relativamente bajo la velocidad de agitación, o la velocidad de flujo, según el aparato que se emplee (30,32).

Polli (30) revisó la literatura concerniente al efecto de la agitación sobre la velocidad de las reacciones heterogéneas y obtuvo una relación empírica entre la velocidad de disolución y la intensidad de agitación.

$$K = a (N)^b$$

Donde N es la velocidad de agitación, K es la velocidad de disolución y " a " y " b " son constantes. Si el proceso de disolución es controlado por difusión, el valor de " b " debería de ser 1 o cercano a 1 de acuerdo con la teoría de Nerst-Brunner, que dice que el espesor de la película es inversamente proporcional a la velocidad de agitación. Sin embargo si el proceso de disolución se halla controlado solamente por una reacción interfacial, la velocidad de agitación no tendría un efecto sobre la disolución y " b " debería acercarse a cero. Si ambos procesos se hallan implicados (tales como la disolución de ácidos débiles en solución buffer), el valor " b " debería estar entre 0 y 1. Además, como la naturaleza del flujo cambia de laminar a turbulento y la distancia desde la interfase aumenta el valor de " b " también varía de acuerdo con el tipo de agitación utilizada. Otros factores que afectan la correlación entre la agitación y la velocidad de disolución incluye la densidad de la fase sólida, el tamaño y características del sólido, el sistema de agitación y las características del recipiente de disolución.

2.3.2.4.2 TEMPERATURA

La solubilidad del fármaco es una función de la temperatura y puede reflejarse principalmente en las curvas de solubilidad/temperatura del fármaco y de los excipientes en la formulación. Para la mayoría de los fármacos un aumento de temperatura favorece su solubilidad y por consiguiente su velocidad de disolución (30).

2.3.2.4.3 pH DEL MEDIO DE DISOLUCION.

La solubilidad de un electrólito débil varía normalmente en función del pH, por lo tanto, deben esperarse diferencias en la velocidad de disolución de un ácido o base débil cuando el pH del medio cambia (30).

2.3.2.4.4 TENSION SUPERFICIAL.

Se ha visto que la tensión superficial posee un efecto significativo sobre la velocidad de disolución de los fármacos y sobre su velocidad de liberación de formas de dosificación sólidas. Los tensoactivos y los agentes humectantes reducen el ángulo de contacto y por lo tanto aumentan el proceso de penetración de la matriz por parte del medio de disolución. Un agente tensoactivo afecta tanto la relación de energía en la interfase sólido-líquido como a la solubilidad de la forma sólida (30,32).

2.4 MONOGRAFIA DE CLORTALIDONA

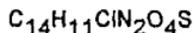
2.4.1 NOMBRES QUIMICOS. (33)

- 2-Cloro-5-(2,3 dihidro-1-hidroxi-3-oxo-1H-isoindol-1-ilo) benzenosulfonamida.

- 2-Cloro-(1-hidroxi-3-oxo-1-isoindolinilo) bencenosulfonamida.

- 3-Hidroxi-3-(4-cloro-3-sulfamilfenil) ftalimidina.

2.4.2 FORMULA CONDENSADA. (33)



2.4.3. PESO MOLECULAR (33).

338.76 g/mol.

2.4.4 ESTRUCTURA QUIMICA. (34)

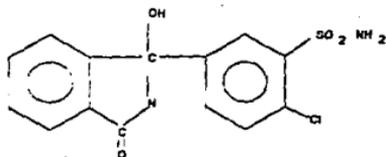


FIGURA 2. ESTRUCTURA QUIMICA DE LA CLORTALIDONA

2.4.5 COLOR Y APARIENCIA. (33)

Es un polvo cristalino, de color blanco a amarillento.

2.4.6 INTERVALO DE FUSION. (33)

Funde en un intervalo de 224 a 226°C con descomposición.

2.4.7 POLIMORFOS. (33,35)

No se reportan

2.4.8 SOLUBILIDAD. (33)

En agua a pH 7.0 es de 0.18 mg/ml, es fácilmente soluble en dimetilacetamida, dimetilformamida, dimetilsulfóxido y metanol, insoluble en cloroformo y dietiléter.

2.4.9 CONSTANTE DE IONIZACION (pKa) (33,34)

El grupo sulfonamida, es considerado el responsable de la disociación ácida de la clortalidona. El valor de pKa en agua a 22°C es de 9.36, lo que indica que la clortalidona es un ácido débil

2.4.10 ESTABILIDAD (32)

La clortalidona es estable como polvo seco por un mínimo de tres años, a temperatura ambiente.

2.4.11 BIODISPONIBILIDAD Y FARMACOCINETICA (33,34)

La clortalidona es un diurético perteneciente al grupo de las tiazidas, difiere químicamente de otros compuestos de este grupo por la naturaleza de su anillo heterocíclico, su acción farmacológica no se distingue de éstos.

Las tiazidas actúan directamente sobre el riñón aumentando la excreción de sodio, potasio y agua; también como muchos otros ácidos orgánicos, son secretadas en el túbulo proximal, el principal sitio de acción de estos fármacos es el túbulo distal, el mecanismo de reabsorción de sodio en el túbulo distal cercano no es claro y por ende tampoco lo es el mecanismo detallado de acción de las tiazidas. La máxima tasa de excreción de sodio inducida por éstas es moderada en relación con la que puede lograrse con algunos otros diuréticos. Esto puede atribuirse al hecho de que aproximadamente el 90% del sodio filtrado es reabsorbido antes de que el líquido tubular llegue al sitio de acción de las tiazidas.

El índice de filtración glomerular puede reducirse con las tiazidas, especialmente con la administración intravenosa. Esto se debe presumiblemente a una acción directa sobre los vasos renales.

Las tiazidas disminuyen la excreción renal del calcio, esto es resultado de una acción directa sobre el túbulo distal. La excreción de magnesio aumenta con las tiazidas, llegando a la hipomagnesemia, éstas tienden a producir menos distorsión que otros agentes diuréticos en la composición del líquido

extracelular. Esto puede ser resultado de la intensidad relativamente moderada de la diuresis producida por estos fármacos.

Las tiazidas se han convertido en la base del tratamiento antihipertensivo, estos compuestos constituyen los agentes antihipertensivos más frecuentemente usados en los Estados Unidos, en general las tiazidas cuando se administran agudamente y en dosis razonablemente grandes, reducen el volumen plasmático, tasa de filtración glomerular, flujo sanguíneo renal y presión arterial media. Sin embargo el efecto hipotensor de las tiazidas se observa con dosis mucho menores que las necesarias para una saliuresis, kaliuresis o pérdida de agua libre. Con el uso crónico, se recupera parte del volumen plasmático perdido inicialmente, mientras la presión arterial media permanece baja y la resistencia vascular sistémica disminuye. Dado que las tiazidas sinergizan el efecto antihipertensor de otros agentes que tienen diferentes mecanismos de acción, su uso con otros fármacos antihipertensivos es racional y común. El mecanismo de acción antihipertensiva de las tiazidas no es muy claro; probablemente sus efectos sean múltiples e incluyan reducción del volumen de líquido intersticial con la consiguiente reducción de la rigidez de la pared vascular y el aumento de la distensibilidad vascular, la saliuresis inducida por estos fármacos parece ser crítica, ya que una infusión de solución fisiológica, hace retornar la presión arterial a valores de pretratamiento.

La clortalidona es un diurético antihipertensivo usado en el tratamiento de edema. Muestra una duradera acción diurética similar a otras tiazidas tal como la clorotiazida. Es absorbida lentamente del tracto gastrointestinal, la duración global del efecto es de 48 a 72 horas.

La farmacología de la clortalidona ha sido estudiada extensamente, los experimentos iniciales indicaron que el efecto farmacológico estaba limitado a diuresis y saluresis. De esos experimentos se concluyó que la clortalidona actúa en el túbulo renal a través de una inhibición en la reabsorción de sodio. La clortalidona ha sido reportada como bien tolerada y con mínimos efectos adversos.

Se ha encontrado que la clortalidona se une fuertemente a los glóbulos rojos, (entre un 94-99%). Los receptores responsables de esta unión han sido identificados como dos isoenzimas de anhidrasa carbónica. En suero humano ésta se asocia con la albumina, si bien esta unión es considerablemente más débil.

Se reporta que entre un 30-60% de la dosis de clortalidona es excretada como fármaco inalterado, la fracción restante de fármaco es aparentemente eliminada por el hígado, vía metabolismo o excreción.

En general la clortalidona puede aumentar el colesterol en un 5%, los triglicéridos totales en un 10% y el colesterol de lipoproteínas de baja densidad en un 10% comparado con sujetos tratados con placebo. Se desconoce los mecanismos de estos efectos, aunque la importancia clínica de tales cambios sigue siendo incierta, plantea la preocupación en cuanto al tratamiento inicial más apropiado y recalcan la importancia de uso de la dosis efectiva más baja.

Las tiazidas causan otros efectos colaterales incluyendo cefaleas, fatiga, vértigo, palpitaciones, erupciones e impotencia, efectos colaterales menos comunes incluyen: nefritis intersticial, anemia hemolítica, neumonía alérgica o edema pulmonar.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Durante el escalamiento es frecuente que para obtener un medicamento de las características deseadas, ya sean físicas o de liberación del principio activo, éste se obtenga después de sortear una serie de dificultades de diversas índole. Estas contrariedades están relacionadas principalmente con los excipientes y/o principio activo utilizados en la formulación, ya sea debida a la variación de las propiedades físico-químicas y de funcionalidad o a la compleja interacción dentro de la formulación de éstos y en relación al proceso mismo ya que, dependiendo de los equipos utilizados y del modo de operación de éstos se pueden obtener productos que no siempre cumplen con las características esperadas.

Las dificultades observadas durante el escalamiento reflejan retos individuales para cada proceso y por lo mismo las observaciones enfocadas a este tema raramente se encuentran en la literatura. Es seguro que no hay soluciones o estándares para resolver problemas específicos inherentes al escalamiento. Del entendimiento de que los procesos de escalamiento no son una extrapolación lineal de procesos de pequeña a gran escala, la clave para un escalamiento exitoso es el completo entendimiento de la formulación y de los procesos de manufactura involucrados.

Este trabajo se plantea con el fin de conocer las posibles dificultades que se puedan encontrar durante el escalamiento de comprimidos de clortalidona fabricados por un proceso de vía húmeda. El camino seguido para obtener un conocimiento del producto fue realizar en el laboratorio de desarrollo una caracterización de excipientes y del principio activo a través de pruebas reológicas, distribución de tamaño de partícula, etc. y la evaluación de la robustez del proceso; es decir si tiene y cual es la dimensión del efecto al

modificar un paso en particular sin cambiar el resto del proceso planteado inicialmente.

Así mismo esta información generada puede ser de utilidad durante la fabricación rutinaria del producto ya que cuando existan problemas ésta nos puede proveer de indicios entre las causas y posibles soluciones del problema en cuestión.

4. OBJETIVO GENERAL

Identificar y evaluar las variables críticas de proceso y de fórmula en comprimidos de clortalidona, previas al escalamiento.

4.1 OBJETIVOS PARTICULARES

1. Caracterizar a los excipientes y principio activo mediante:
 - Realización de termogramas de excipientes y principio activo de diversos lotes
 - Realización de pruebas reológicas de excipientes y principio activo

2. Evaluar la repetibilidad del proceso de fabricación mediante la fabricación de tres lotes de comprimidos con características semejantes en cuanto a su formulación y proceso

3. Realizar pruebas de estabilidad en condiciones ambientales extremas para el perfil de disolución.

4. Evaluación de la robustez de la formulación y del proceso mediante
 - Evaluación del tiempo de adición de la solución aglutinante
 - Evaluación del tiempo de amasado

- Evaluación del cambio de volumen de agua de humectación
- Evaluación del efecto de la humedad residual
- Evaluación del cambio de número de malla
- Evaluación del tiempo de mezclado con el lubricante
- Evaluación de la velocidad de compresión
- Evaluación de la dureza
- Evaluación de la variación interlotes de aglutinante
- Evaluación de la variación interlotes de desintegrante
- Evaluación de la variación interlotes de lubricantes
- Evaluación de la variación interlotes de principio activo.

5. HIPOTESIS DE TRABAJO

La evaluación y control de los excipientes, y principio activo de la formulación, así como las variables referidas al proceso de fabricación de comprimidos de clortalidona, nos permitirá conocer las variables críticas de este proceso y nos proveerá de herramientas para que en un posterior escalamiento se disminuya los riesgos inherentes a éste.

6. MATERIAL, EQUIPO Y METODOS

6.1 MATERIAL

<u>MATERIAL</u>	<u>DESCRIPCION</u>
Vasos de precipitado	Diversos tamaños
Mallas	Diversos números
Cronómetro	Casio
Propelas	Diversos tamaños
Espátula de cromo-níquel	Diversos tamaños
Termómetro	-20°C a 150°C
Jeringas desechables	10mL
Matraces aforados	25,50 y 900 mL
Pipetas volumétricas	2mL
Probetas	50mL
Pipetas Pasteur	
Barras magnéticas	Diversos tamaños
Perillas de succión	
Gradillas	

6.2 EQUIPO

<u>EQUIPO</u>	<u>DESCRIPCION</u>
Mezclador de alta velocidad 5L	Tipo Diosna
Granulador oscilatorio 3L	Erweka. Tipo FGS
Secador de lecho fluido 1.5L	Uniglatt
Desecador de infrarrojo	Mettler LP 16

EQUIPO

Mezclador de corazas gemelas 5L
Tableteadora 16 estaciones
Balanza electrónica
Balanza granataria
Parrilla de agitación
Reostato
Tamizador vibratorio
Desintegrador
Fragilizador
Vortex
Disolutor
Durómetro
Espectrofotómetro
Microscopio óptico

DESCRIPCION

Erweka
Stokes Mod. RB 2
Mettler PM480
Mettler AE260-5
Thermolyne
Erweka. Tipo WII
Erweka. Tipo UT
ELECSA Mod. DED-30
E.S.M. S.A.
Thermolyne
Hanson Research. Mod. 72RL
Schleuniger. E2
Bechman Mod. DU-37
Nikon. Tipo 108

6.3 METODOS GENERALES

La caracterización de principio activo y excipientes se lleva a cabo por medio de los siguientes métodos:

6.3.1. ESTUDIO POR CALORIMETRIA DIFERENCIAL DE BARRIDO.

Pesar de 2 a 3 mg de la muestra en crisol de aluminio, colocar la tapa respectiva y sellar, colocar el crisol obtenido en el calorímetro y correr el análisis bajo las siguientes condiciones: suministro de nitrógeno 30mL/min, velocidad de calentamiento 5°C/min.

Para la determinación de tamaño de partícula dependiendo del tipo de muestra utilizar alguno de los dos métodos siguientes (el microscopio óptico es generalmente utilizado para partículas con un rango entre 0.5 y 100µm y para partículas mayores de 75µm el método de tamices es el recomendado (36).

6.3.2 DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE TAMICES.

- Registrar el peso de los tamices (mallas número 20,40, 60, 80, 100,200 y 325) la base, registrar su peso y colocarlos ordenadamente de tal forma que el tamiz de malla número 20 quede en la parte superior.

- Utilizar 100g de muestra y accionar el equipo durante 10 minutos. Determinar el contenido de muestra retenido en cada uno de los tamices.

6.3.3. DETERMINACION DE TAMAÑO DE PARTICULA POR EL METODO DE MICROSCOPIO.

Dispersar la muestra en un portaobjetos con aceite mineral y determinar el tamaño de partícula en un campo al azar, hasta completar 300 determinaciones.

6.3.4. VELOCIDAD DE FLUJO.

Hacer pasar la muestra a través de un embudo de diámetro conocido y determinar el tiempo que tarda en fluir toda la muestra (4).

Esta velocidad se determina usando la siguiente ecuación:

$$V = m/t$$

Donde:

V= Cantidad de muestra en gramos que fluye por unidad de tiempo

m= Cantidad de muestra en gramos

t= tiempo que tarda en fluir la muestra.

6.3.5. ANGULO DE REPOSO.

Colocar la muestra en un tubo cilíndrico de acero de diámetro conocido, que está colocado sobre una base del mismo diámetro, retirar el cilindro con un movimiento rápido y medir la altura formada por la muestra (4). El ángulo de reposo se determina usando la ecuación:

$$\beta = \arctan h/r$$

Donde:

β = ángulo de reposo

h = altura formada por el polvo en centímetros

r = radio de la base en centímetros

6.3.6. DENSIDAD APARENTE.

Llenar una probeta previamente tarada hasta la marca de 50 ml con la muestra. la probeta llena se vuelve a pesar, por diferencia de peso se obtiene

el peso de la muestra (4). La densidad aparente se calcula de la siguiente ecuación:

$$D_a = m / v$$

Donde:

D_a = Densidad aparente en g/cm^3

m = Peso de la muestra en gramos

v = Volumen de la muestra en cm^3

6.3.7. DENSIDAD COMPACTADA.

Llenar una probeta previamente tarada hasta la marca de 50 ml con la muestra, la probeta llena se vuelve a pesar, por diferencia de peso obtener el peso de la muestra, tapar la probeta y dejarla caer verticalmente sobre una superficie lisa a una altura aproximada de 5 cm, hasta que el volumen ocupado no experimente cambios (4). La densidad compactada se calcula de la siguiente ecuación:

$$D_c = m / V_c$$

Donde:

D_c = Densidad compacta en g/cm^3

m = Peso de la muestra en gramos

V_c = Volumen compactado ocupado por la muestra en cm^3

La fabricación de los comprimidos para las pruebas preliminares, para la evaluación de la repetibilidad y robustez del proceso se lleva a cabo por el siguiente método:

6.3.8. FABRICACION DE COMPRIMIDOS

El método usado para la fabricación de comprimidos es el método de granulación húmeda.

1. Pesar y tamizar principio activo, aglutinante y la parte correspondiente de diluyente y desintegrante, y mezclarlos por 5 minutos en mezclador tipo Diosna.
2. Dispersar el aglutinante en agua.
4. Humectar la mezcla del paso 1 con el fluido aglutinante, una vez terminada la adición del fluido aglutinante, dar 2 minutos de amasado a la masa obtenida.
5. Granular la masa húmeda, pasándola por malla #4.
6. Secar el granulado húmedo en el secador de lecho fluido, de 45 a 50°C, hasta obtener una humedad residual entre 1 y 3%.
7. Romper el granulado seco, haciéndolo pasar por el granulador oscilatorio provisto de la malla requerida.
8. Pesar el desintegrante y el diluyente restante así como el deslizante y lubricante y mezclarlos por 5 min em mezclador de pantalón.
9. Comprimir en tableteadora rotativa al peso y dureza requeridos.

Para la evaluación del granulado obtenido antes de la compresión se realizan las siguientes pruebas: distribución de tamaño de gránulo por el método de tamices, ángulo de reposo, velocidad de flujo, densidad aparente y densidad compacta descritos anteriormente.

Para la evaluación de los comprimidos obtenidos se realizan las siguientes pruebas:

6.3.9. DISOLUCION.

Esta prueba se realiza usando el método de disolución USP XXII, empleando el aparato 2 (paletas), a 100 rpm, usando como medio de disolución agua purificada y desgasificada (900 ml), a los siguientes tiempos de muestreo: 2.5, 5.0, 7.5, 10.0, 20.0, 30.0, 40.0, 50.0, y 60.0 min, se toma una alícuota de 5.0 ml. Para la determinación cuantitativa las muestras se leen sin diluir al espectrofotómetro a 275 nm, comparando con un estándar patrón de referencia de concentración conocida (0.055mg/mL).

6.3.10. FRIABILIDAD.

Este método consiste en pesar el equivalente de 6 gramos de comprimidos, limpiarlos con una brocha de cerdas suaves y colocarlos en el friabilizador durante 5 minutos a 20 rpm (2). La friabilidad se determina mediante la ecuación:

$$\% \text{ friabilidad} = [(P_i - P_f) / P_i] * 100$$

Donde:

P_i = Peso inicial de los comprimidos

P_f = Peso de los comprimidos después de la prueba.

6.3.11. DESINTEGRACION.

La prueba se realiza en el desintegrador, usando como líquido de inmersión agua a $37 \pm 1^\circ\text{C}$, se coloca un comprimido en cada tubo de la canastilla se coloca una rejilla de metal sobre la superficie de la canastilla, se sumerge la canastilla y se toma el tiempo hasta que todos los comprimidos se hayan desintegrado completamente (2).

6.3.12. DUREZA.

Se realiza la prueba en el durómetro, se toman 10 comprimidos al azar y se mide su resistencia a la presión ejercida por el durómetro en Kp. Se obtiene la media, desviación estándar y coeficiente de variación.

6.3.13. VARIACION DE PESO.

Se toman 20 comprimidos y se pesan individualmente en la balanza analítica, de estas determinaciones se obtiene la media, desviación estándar y coeficiente de variación.

La prueba de estabilidad de los perfiles de disolución en condiciones de estabilidad acelerada se lleva a cabo por el siguiente método:

6.3.14. PRUEBA DE ESTABILIDAD ACELERADA PARA EL PERFIL DE DISOLUCION.

Para las pruebas de estabilidad colocar los comprimidos en frascos de polietileno de alta densidad. Estos frascos se colocan en estufas de estabilidad a las siguientes condiciones: $37^\circ\text{C}/80\%\text{H.R.}$, $45^\circ\text{C}/50\%\text{H.R.}$ y $40^\circ\text{C}/75\%\text{H.R.}$ y condiciones ambientes. Realizar un perfil inicial y después de 6 meses realizar un perfil de disolución con los comprimidos a cada condición y comparar con el perfil obtenido inicialmente.

7. PARTE EXPERIMENTAL

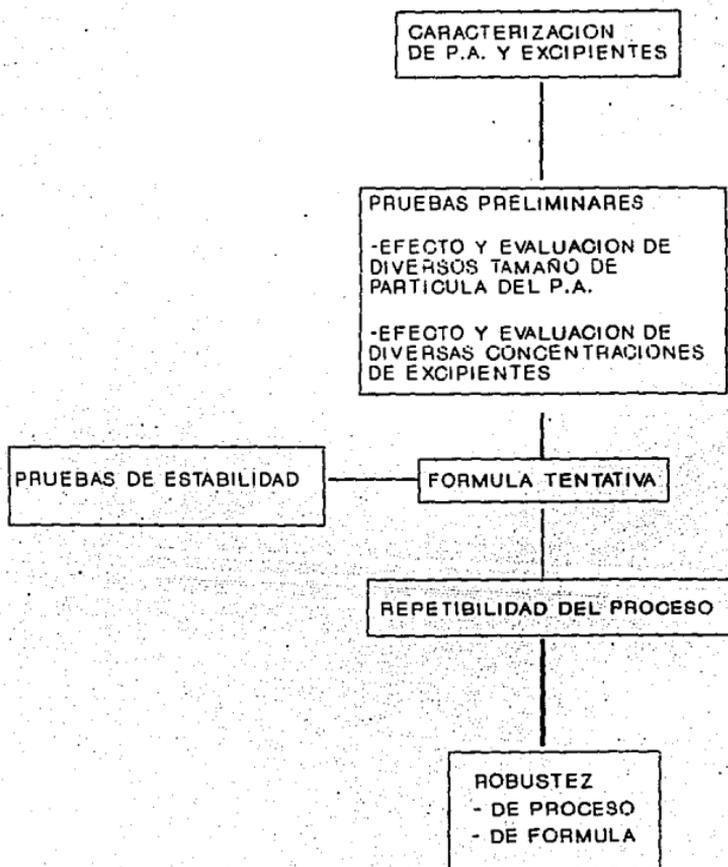


DIAGRAMA 1. PARTE EXPERIENTAL

8. RESULTADOS

Previo al inicio de este trabajo se contaba con estudios de preformulación, a partir de éstos, se realizó la selección de excipientes de acuerdo a la compatibilidad, facilidad de manejo y adquisición así como de sus características funcionales. Los excipientes elegidos fueron:

Celulosa microcristalina (diluente)
Glicolato sódico de almidón (desintegrante)
Polvinilpirrolidona K29-32 (aglutinante)
Estereato de magnesio (lubricante)

Por otra parte de acuerdo al equipo disponible en la planta industrial en la cual se realizará el escalamiento del proceso, los equipos elegidos en la planta piloto fueron:

Mezclador de alta velocidad
Secador de lecho fluido
Granulador oscilatorio
Mezclador de corazas gemelas
Tableteadora rotativa de 16 estaciones

Para la caracterización del principio activo y excipientes las pruebas que se realizaron son: propiedades reológicas (densidad aparente y compactada, velocidad de flujo, ángulo de reposo) tabla I, distribución de tamaño de partícula (tablas II, III, IV) y comportamiento térmico (figuras 3, 4, 5 y 6).

Una vez llevada a cabo la caracterización de los excipientes y principio activo se buscó una formulación que nos ofreciera buenas características físicas, mecánicas y de disolución, los resultados obtenidos en estas pruebas preliminares se dan en las tablas V a la X y en las gráficas 1 a la 3.

Una vez que se obtuvieron comprimidos que satisficieron las características físicas deseadas así como de liberación de la clortalidona, se evaluó la repetibilidad del proceso (gráfica 4, tabla XI y XII), ésta se evaluó mediante la fabricación de tres lotes hechos bajo las mismas condiciones de fórmula y proceso, esta prueba permite conocer la variabilidad del proceso por si mismo, de tal forma que al evaluar otras modificaciones de fórmula o proceso se tenga la certeza de que los resultados obtenidos sean debidos a éstas y no al proceso mismo

También se evaluó la estabilidad del perfil de disolución a 37°C/80%H.R., 45°C/50%H.R. y 40°C/75%H.R., se evaluaron los comprimidos inicialmente y después de 6 meses de estar en las condiciones anteriormente mencionadas (tabla XIII y gráfica 5).

Una vez realizado lo anterior se realizó la robustez tanto del proceso como de la fórmula; éstas pruebas nos permiten tener un conocimiento profundo de la formulación indicandonos cuales son las variables críticas, las cuales deben estar bajo control estricto en un proceso a escala industrial.

Con respecto a la robustez de proceso se evaluó:

- a) Efecto del tiempo de adición de la solución aglutinante (gráfica 6 y tabla XIV)
- b) Efecto del tiempo de amasado del granulado húmedo (gráfica 7 y tabla XV)
- c) Efecto del volumen de agua de humectación (gráfica 8 y tabla XVI)
- d) Efecto de la humedad residual en el granulado seco (gráfica 9)
- e) Efecto del número de malla usada para romper el granulado después de secar (gráfica 10 y tabla XVII)
- f) Efecto del tiempo de mezclado con el lubricante (gráfica 11)
- g) Efecto de la velocidad de compresión (gráfica 12)
- h) Efecto de la dureza de los comprimidos resultantes (gráfica 13 y tabla XVIII)

Las evaluaciones de los efecto del tiempo de adición de la solución aglutinante, tiempo de amasado del granulado húmedo y del volumen de agua

de humectación se realizaron fabricando 3 lotes independientes, variando entre éstos sólo la variable del proceso bajo estudio.

Las evaluaciones para los efectos de la humedad residual, número de malla usada para romper el granulado después de secar, tiempo de mezclado con el lubricante, velocidad de compresión y dureza de los comprimidos obtenidos, se realizaron partiendo de la fabricación de un solo lote por cada evaluación, éste en cada caso, fue subdividido en tres fracciones; para evaluar: la humedad residual después del proceso de humectación, el efecto del número de malla utilizado para romper el granulado seco después de secar el granulado húmedo, el tiempo de mezclado con el lubricante después de romper el granulado seco y la velocidad de compresión y la dureza antes del proceso de compresión.

Con respecto a la robustez de la fórmula se evaluaron diferentes lotes de:

- a) Polivinil pirrolidona K29-32. Aglutinante (gráfica 14 y tabla XIX)
- b) Glicolato sódico de almidón. Desintegrante (gráfica 15)
- c) Estereato de magnesio. Lubricante (gráfica 16)
- d) Clortalidona. Principio activo (gráfica 17)

En el caso de la robustez de la fórmula ésta se realizó fabricando lotes independientes para cada caso, variando únicamente el lote del componente bajo observación y manteniendo las mismas características de proceso.

2.1 CARACTERIZACION DE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES.

TABLA I. TABLA DE ALGUNAS CARACTERISTICAS DE PRINCIPIO ACTIVO Y EXCIPIENTES

	DENSIDAD APARENTE (g/ml)	DENSIDAD COMPACTA (g/ml)	VELOCIDAD DE FLUJO (g/s)	ANGULO DE REPOSO (°)	HUMEDAD (%)
CLORTALIDONA	0.49	0.68	NO FLUYE	NO FLUYE	0.2
CELULOSA MICRO CRISTALINA	0.29	0.41	NO FLUYE	NO FLUYE	4.2
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO	0.78	0.94	1.15	47.58	1.9
ESTEREATO DE MAGNESIO	0.30	0.37	1.17	39.63	5.0

Cada valor es el promedio de 3 determinaciones

TABLA II. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA DE DIFERENTES LOTES DE CLORTALIDONA. PRINCIPIO ACTIVO (METODO DE MICROSCOPIO)

TAMANO EN μ	% DE PARTICULAS	
	LOTE A	LOTE B
1-5	73.66	83.00
5-10	18.33	11.00
10-20	6.33	1.66
20-30	1.66	1.33
30-100	0.00	3.00

TABLA III. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA PARA DIFERENTES LOTES DE GLICOLATO SODICO DE ALMIDON. DESINTEGRANTE (METODO DE MICROSCOPIO)

TAMANO EN MICRAS	% DE PARTICULAS		
	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1-10	13.67	19.66	3.33
10-20	29.00	25.33	45.00
20-30	20.33	25.00	28.33
30-40	17.67	17.33	12.33
40-50	10.67	7.33	7.00
50-60	6.00	3.66	3.00
60-100	2.66	1.66	1.33

TABLA IV. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA PARA DIFERENTES LOTES DE ESTERATO DE MAGNESIO. LUBRICANTE (METODO DE MICROSCOPIO)

TAMANO EN μ	% DE PARTICULAS		
	LOTE A	LOTE B	LOTE C
1-5	32.00	7.33	2.33
5-10	48.66	28.33	26.33
10-20	17.66	33.33	46.33
20-30	1.33	16.00	15.67
30-40	0.33	5.33	3.66
40-50	0.00	6.33	3.00
50-80	0.00	3.33	3.33

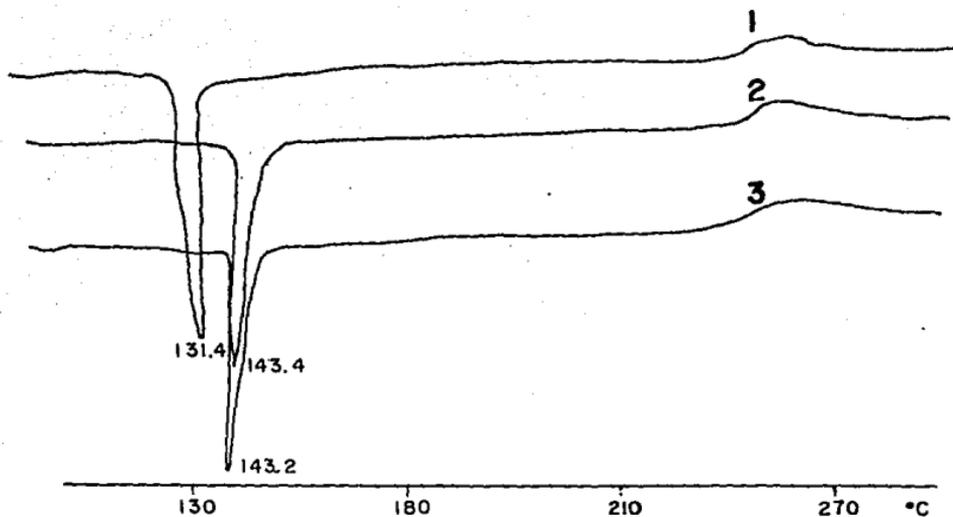


FIGURA 3. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LOS ENDOTERMAS OBTENIDOS PARA TRES LOTES DIFERENTES DE DESINTEGRANTE (GLICOLATO SODICO DE ALMIDON).

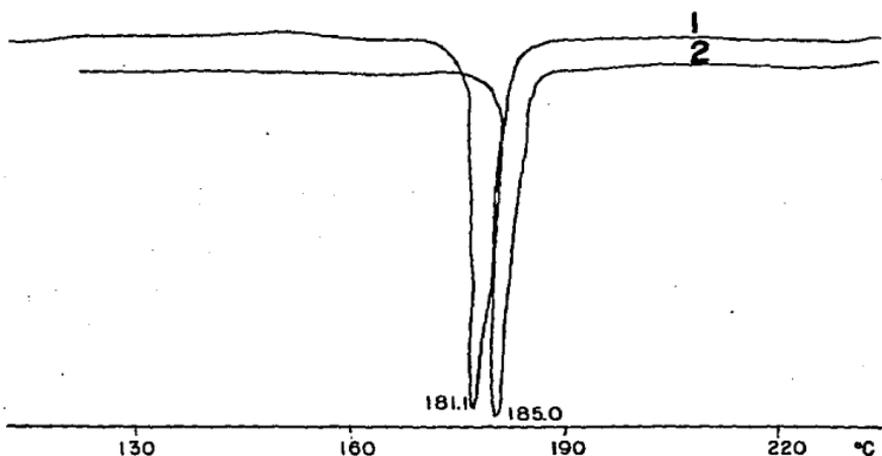


FIGURA 4. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LOS ENDOTERMAS OBTENIDOS PARA DOS LOTES DIFERENTES DE AGLUTINANTE (PVP K29-32).

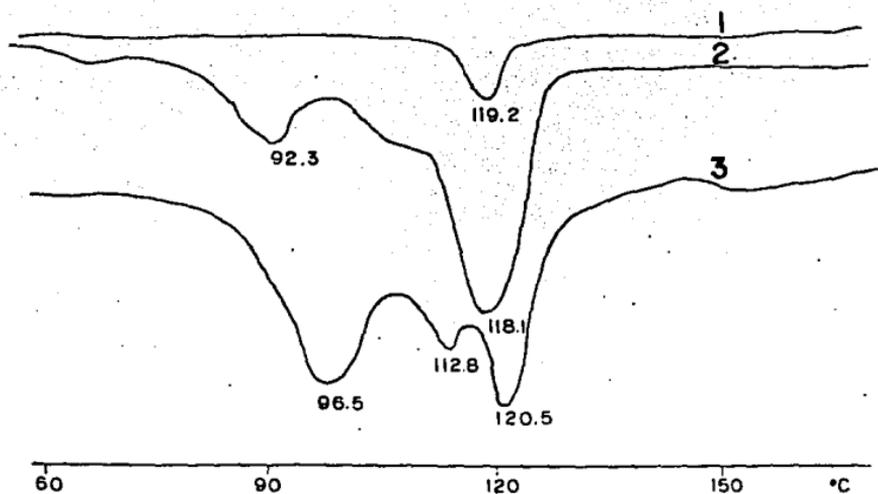


FIGURA 5. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LOS ENDOTERMAS OBTENIDOS PARA TRES LOTES DIFERENTES DE ESTEREATO DE LUBRICANTE (ESTEREATO DE MAGNESIO)

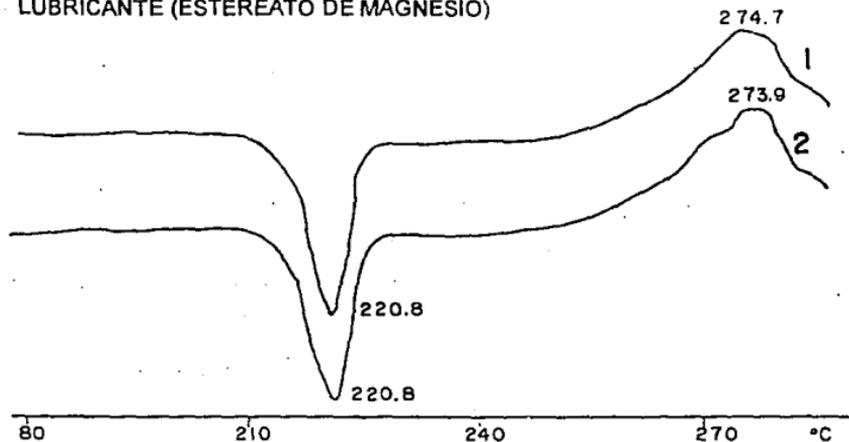
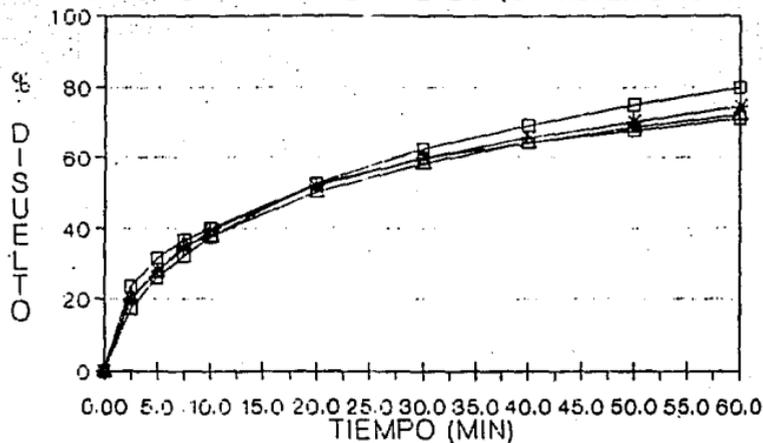


FIGURA 6. TERMOGRAMAS QUE MUESTRAN LOS ENDOTERMAS OBTENIDOS PARA DOS LOTES DIFERENTES DE PRINCIPIO ACTIVO (CLORTALIDONA).

GRAFICA 1 PERFIL DE DISOLUCION PARA DIFERENTES LOTES DE COMPRIMIDOS CON DIVERSAS MODIFICACIONES EN LA FORMULA UTILIZANDO PRINCIPIO ACTIVO NO PULVERIZADO. (CARACTERISTICAS TABLA 6)



—□— LOTE A *— LOTE B —△— LOTE C —□— LOTE D

	% AGLUTINANTE	% DESINT.	% DILUENTE
LOTE A	5.0	0.5/1.0	68.0
LOTE B	3.0	0.9/1.0	67.6
LOTE C	5.5	1.5/1.0	64.5
LOTE D	5.0	3.0/3.0	61.5

CADA LINEA ES EL PROMEDIO DE 6 COMPRIMIDOS

TABLA V. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE PARTICULA PARA EL LOTE "A" DE PRINCIPIO ACTIVO NO PULVERIZADO (METODO DE TAMICES)

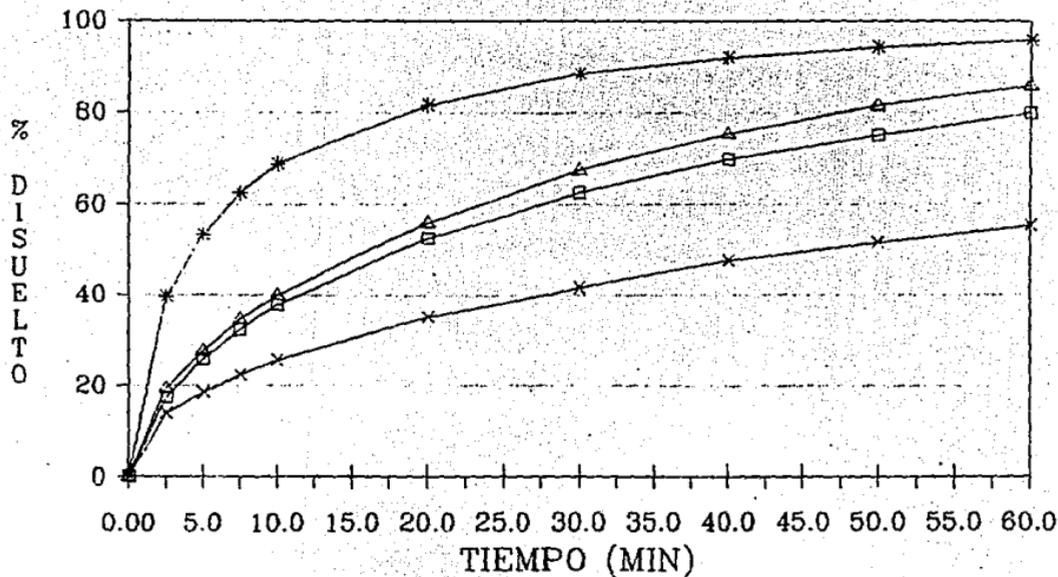
NO. DE MALLA	% RETENIDO
40	1.3
60	36.5
80	8.5
100	20.5
200	25.4
325	6.4
BASE	0.2

TABLA VI. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA EL EFECTO DE DIVERSAS MODIFICACIONES USANDO PRINCIPIO ACTIVO NO PULVERIZADO.

CARACTERISTICA		LOTE A	LOTE B	LOTE C	LOTE D
DUREZA (KP)	MEDIA	10.9	6.72	6.86	7.02
	D.S.	0.57	0.30	0.63	0.19
	C.V.	5.29	4.46	9.32	2.83
VARIACION DE PESO	MEDIA	200.97	202.75	200.85	200.60
	D.S.	2.02	2.42	2.23	2.60
	C.V.	1.00	1.19	1.11	1.29
DESINT.		5'-1'30"	8-10''	35-40''	30-45''
% F		0.029	0.217	0.126	0.200

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS. PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS. PARA LA DESINTEGRACION, CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO DE DESINTEGRACION DE 6 COMPRIMIDOS.

GRAFICA 2 PERFILES DE DISOLUCION PARA DIFERENTES LOTES DE COMPRIMIDOS QUE MUESTRAN EL EFECTO DE TAMAÑO DE PARTICULA DE PRINCIPIO ACTIVO.



—□— LOTE A SIN FRACCIONAR —*— LOTE A PULVERIZADO
 —△— FRACCION 1 LOTE A —×— FRACCION 4 LOTE A
 PARTICULAS QUE PASAN POR MALLA 100 PARTICULAS RETENIDAS POR MALLA 80

CADA LINEA ES EL PROMEDIO DE 6 COMPRIMIDOS

TABLA VII. DISTRIBUCION DE TAMANO DE PARTICULA PARA EL LOTE "A" DE PRINCIPIO ACTIVO PULVERIZADO (METODO DE MICROSCOPIO)

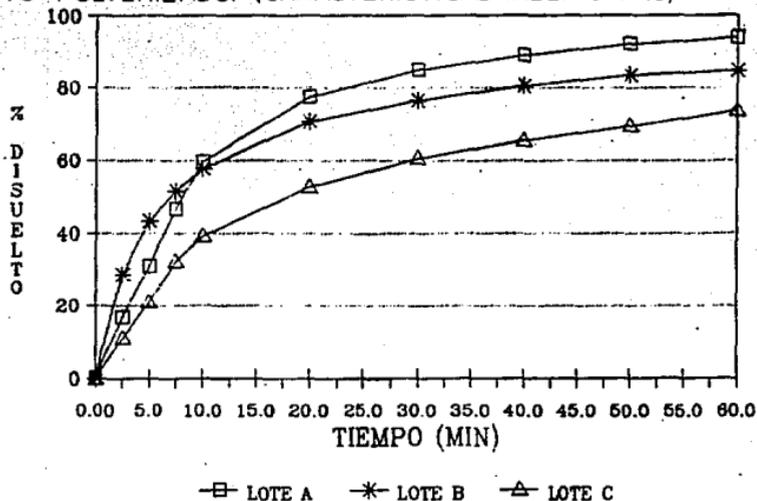
TAMANO EN MICRAS	PORCIENTO DE PARTICULAS
1 - 5	73.66
5 - 10	18.33
10 - 20	6.33
20 - 30	1.66

TABLA VIII. CUADRO DE COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION (% DISUELTO) PARA EVALUAR EL EFECTO DEL TAMANO DE PARTICULA DEL PRINCIPIO ACTIVO EN COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA (VER GRAFICA 2)

	T I E M P O								
	2.5	5.0	7.5	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
LOTE A	17.3	25.8	32.2	37.6	52.4	62.5	69.6	75.2	79.8
LOTE A PULVERIZADO	39.5	53.0	62.4	68.5	81.6	88.3	92.0	94.3	95.8
FRACCION MALLA 325	19.4	27.6	34.3	39.8	56.0	67.3	75.4	81.4	85.8
FRACCION MALLA 80	13.8	18.3	22.6	25.6	35.0	41.5	47.4	51.8	55.5

CADA VALOR ES EL PROMEDIO DEL PORCIENTO DISUELTO DE 6 COMPRIMIDOS

GRAFICA 3. PEFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DE DIVERSAS MODIFICACIONES A LA FORMULA USANDO EL LOTE A DE PRINCIPIO ACTIVO PULVERIZADO. (CARACTERISTICAS TABLA 9 Y 10)



	% AGLUTINANTE	% DESINT.	% DILUENTE
LOTE A	7.0	0.5/1.0	64.0
LOTE B	5.0	0.5/1.0	66.0
LOTE C	7.0	0.0/1.5	64.0

CADA LINEA ES EL PROMEDIO DE 6 COMPRIMIDOS

TABLA IX. CUADRO DE COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION (% DISUELTOS) PARA EL EFECTO DE DIVERSAS MODIFICACIONES A LA FORMULACION USANDO PRINCIPIO ACTIVO PULVERIZADO (VER GRAFICA 3).

	T I E M P O								
	2.5	5.0	7.5	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
LOTE A	16.6	31.2	46.5	59.4	77.4	84.9	89.1	92.3	94.2
LOTE B	28.8	43.3	51.3	57.6	70.5	76.3	80.5	83.4	84.9
LOTE C	10.6	20.8	32.4	39.2	52.4	60.4	65.3	69.3	73.6

CADA VALOR ES EL PROMEDIO DEL PORCIENTO DISUELTOS DE 6 COMPS.

TABLA X. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA EL EFECTO DE DIVERSAS MODIFICACIONES A LA FORMULACION USANDO PRINCIPIO ACTIVO PULVERIZADO.

CARACTERISTICA		LOTE A	LOTE B	LOTE C
DUREZA (KP)	MEDIA	9.70	9.44	9.88
	D.S.	0.61	0.48	0.59
	C.V.	6.36	5.17	6.04
VARIACION DE PESO (MG)	MEDIA	202.13	202.75	----
	D.S.	1.35	2.59	----
	C.V.	0.67	1.28	----
DESINT.		5'-7'37''	23-40''	----
% FRIAB.		0.20	0.069	----

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS, PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS, PARA LA DESINTEGRACION CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO DE DESINTEGRACION DE 5 COMPRIMIDOS.

GRAFICA 4. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN LA REPETIBILIDAD DEL PROCESO DE FABRICACION DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA (VER TABLAS 11 Y 12)

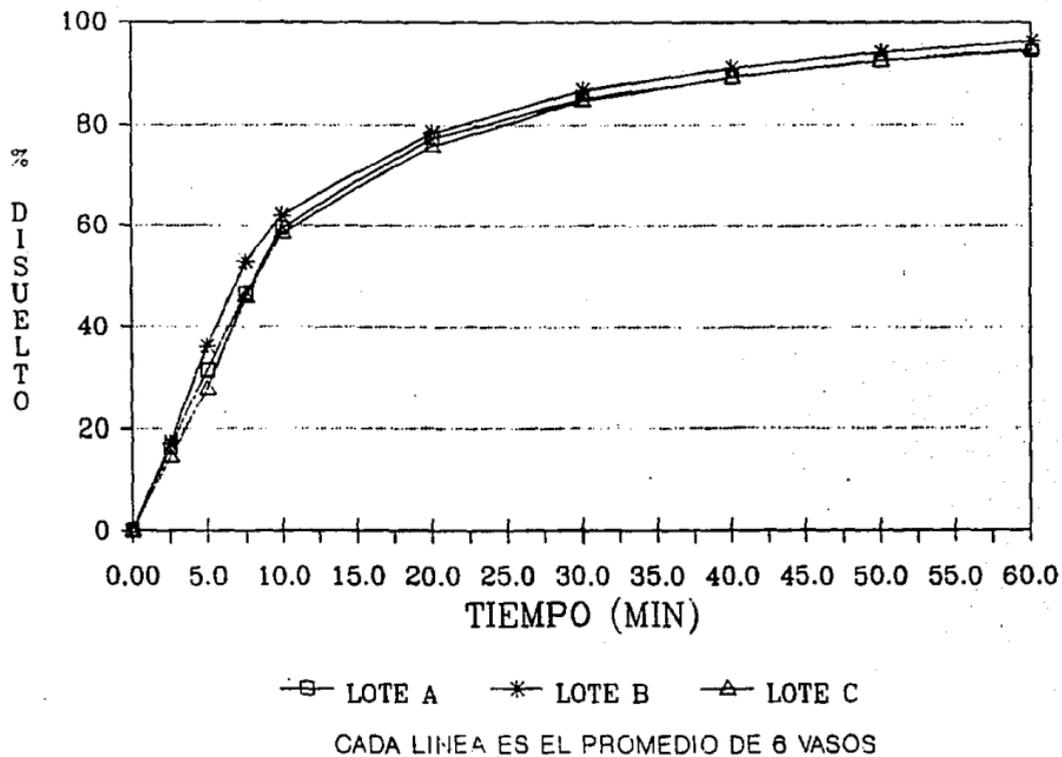


TABLA XI. CUADRO DE COMPARACION DE PERFILES DE DISOLUCION (% DISUELTOS) PARA LA EVALUACION DE LA REPETIBILIDAD EN COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA (PROMEDIO DE 6 COMPS.)

		T I E M P O								
		2.5	5.0	7.5	10.0	20.0	30.0	40.0	50.0	60.0
LOTE A	MEDIA	16.6	31.2	46.5	59.4	77.4	84.9	89.1	92.3	94.2
	D.S.	2.20	3.19	4.62	3.30	1.17	1.84	1.61	1.75	1.78
	C.V.	13.3	10.2	9.9	5.6	1.5	2.2	1.8	1.9	1.9
LOTE B	MEDIA	17.2	36.0	52.7	61.9	78.4	86.6	90.8	94.0	96.2
	D.S.	1.22	2.58	2.06	2.10	1.67	1.82	1.38	1.78	1.74
	C.V.	7.1	7.2	3.9	3.4	2.1	2.1	1.5	1.9	1.8
LOTE C	MEDIA	14.9	27.6	45.9	58.4	75.8	84.5	89.1	92.3	94.2
	D.S.	2.00	3.88	4.63	2.69	1.10	1.25	1.17	1.17	1.43
	C.V.	13.4	14.1	10.1	4.6	1.5	1.5	1.3	1.3	1.5

TABLA XII. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA LA EVALUACION DE LA REPETIBILIDAD

CARACTERISTICA		LOTE A	LOTE B	LOTE C
DUREZA (KP)	MEDIA	9.70	9.72	9.93
	D.S.	0.61	0.90	0.65
	C.V.	6.36	9.30	6.59
VARIACION DE PESO. (MG)	MEDIA	202.12	201.85	201.80
	D.S.	1.35	2.66	2.78
	C.V.	0.67	1.32	1.38
DESINTEGRACION		5'-7'30''	5'30''-9'	5'-8'
% FRIABILIDAD		0.074	0.027	0.054

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS, PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS PARA LA DESINTEGRACION CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO DE DESINTEGRACION DE 6 COMPRIMIDOS.

2.4. ESTABILIDAD ACELERADA DEL PERFIL DE DISOLUCION
 PARA COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA.

GRAFICA 5. ESTABILIDAD ACELERADA DEL PERFIL DE DISOLUCION
 DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA (VER TABLA 18)

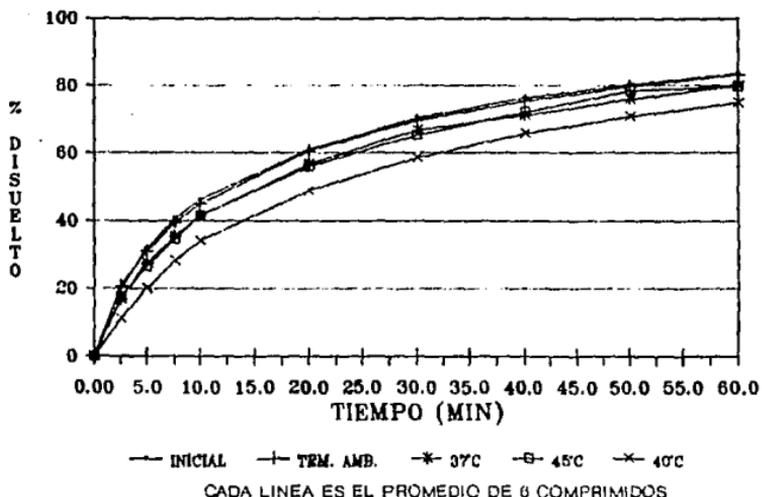


TABLA XIII. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE
 COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA LA ESTABILIDAD
 ACELERADA DEL PERFIL DE DISOLUCION.

CARACTERISTICA	INICIAL	T.A.	37,C 80%H.R.	45,C 50%H.R.	40,C 75%H.R.
DUREZA	8.1	9.8	9.4	9.7	9.7
VARIACION DE PESO	200.5	199.9	199.9	201.4	200.1
DESINTEGRACION	30-70''	1'28''	1'54''	3'59''	5'30''
% FRIABILIDAD	-----	0.07	0.20	0.10	0.16

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS,
 PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS
 PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS,
 PARA LA DESINTEGRACION CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO
 DE DESINTEGRACION DE 6 COMPRIMIDOS.

GRAFICA 8. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DEL TIEMPO DE ADICION DEL FLUIDO AGLUTINANTE. (VER TABLA 14)

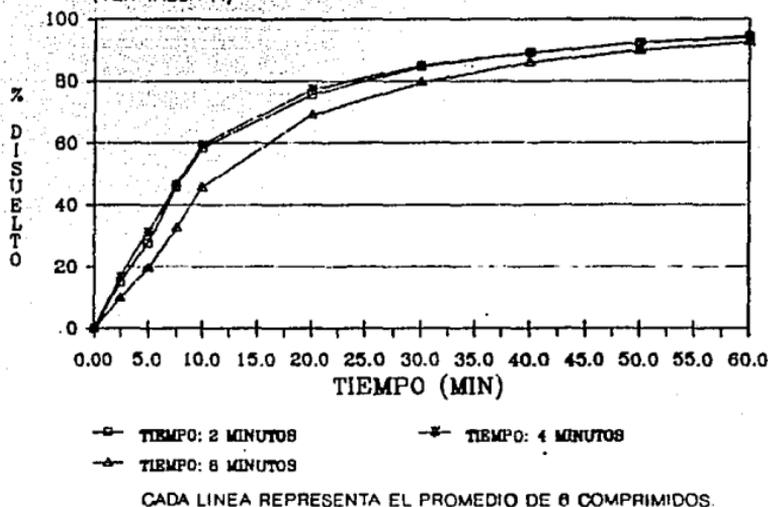


TABLA XIV. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE GRANULO DESPUES DE SECAR PARA DIFERENTES TIEMPOS DE ADICION DEL FLUIDO AGLUTINANTE (METODO DE TAMICES).

# MALLA	% RETENIDO		
	LOTE A 2 MIN. ADICION	LOTE B 4 MIN. ADICION	LOTE C 8 MIN. ADICION
20	68	63	59
40	26	26	32
60	6	8	6
100	2	2	2
200	0	1	1

GRAFICA 7. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DE DIVERSOS TIEMPOS DE AMASADO (VER TABLA 16)

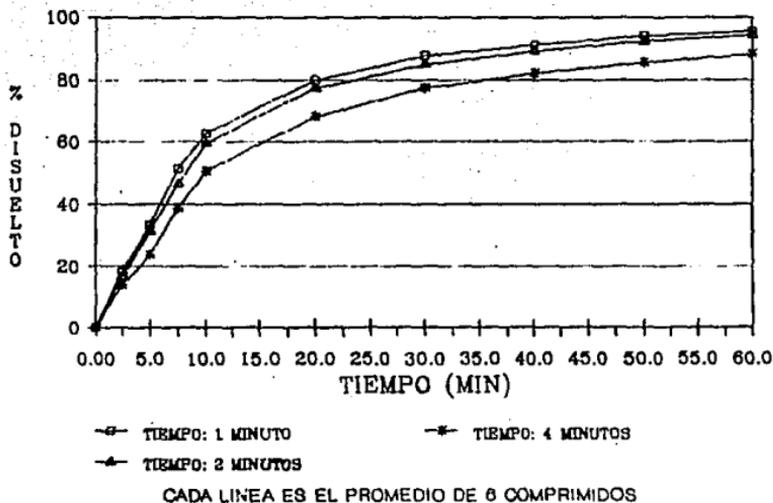


TABLA XV. DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE GRANULO DESPUES DE SECAR, PARA DIFERENTES TIEMPOS DE AMASADO (METODO DE TAMICES)

# MALLA	% RETENIDO		
	LOTE A 1 MUN.	LOTE B 2 MIN.	LOTE C 4 MIN.
20	66	63	73
40	27	26	20
60	8	8	5
100	1	2	2
200	1	1	1

GRAFICA 8. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DEL CAMBIO DEL VOLUMEN DEL FLUIDO DE HUMECTACION (VER TABLA 10)

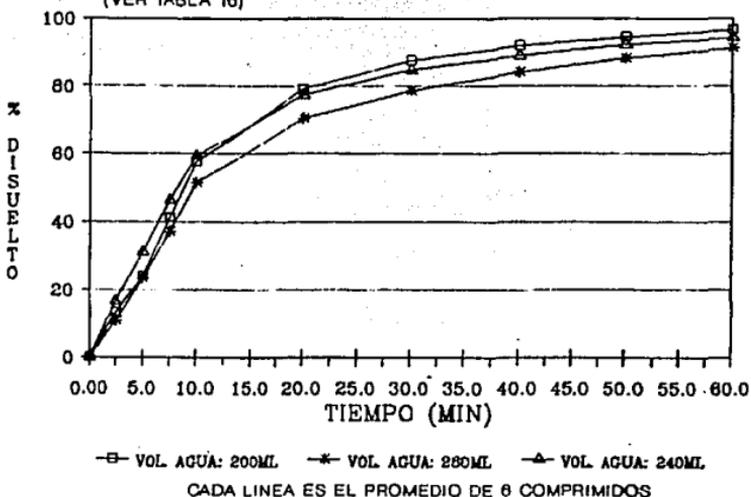
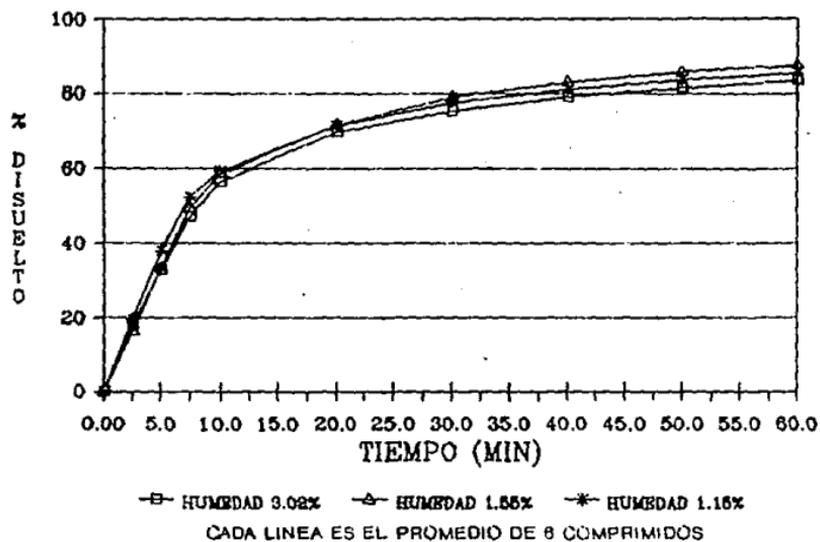


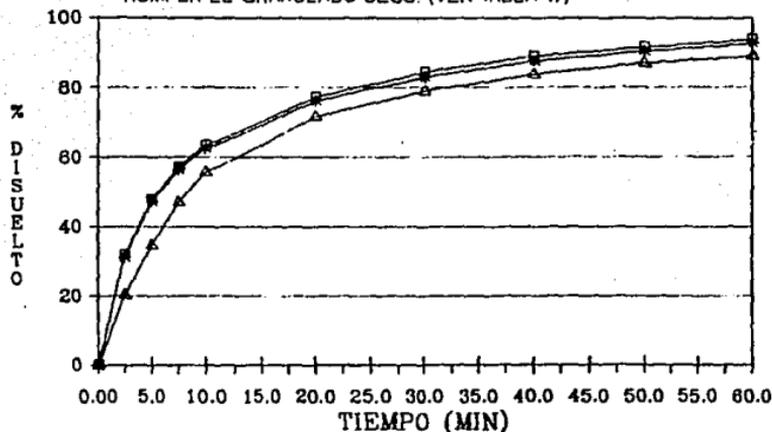
TABLA XVI. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE GRANULO DESPUES DE SECAR, PARA LOTES HUMECTADOS CON DIFERENTES VOLUMENES DE AGUA. (METODO DE TAMICES)

# MALLA	% R E T E N I D O		
	LOTE A 200 ML	LOTE B 230 ML	LOTE C 260 ML
20	53	63	80
40	26	26	13
60	15	8	4
100	5	2	1
200	2	1	1

GRAFICA 9. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DE LA HUMEDAD RESIDUAL DEL GRANULADO.



GRAFICA 10. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO POR CAMBIO DE NUMERO DE MALLA UTILIZADA PARA ROMPER EL GRANULADO SECO. (VER TABLA 17)



—□— MALLA # 14 —*— MALLA # 16 —△— MALLA # 20

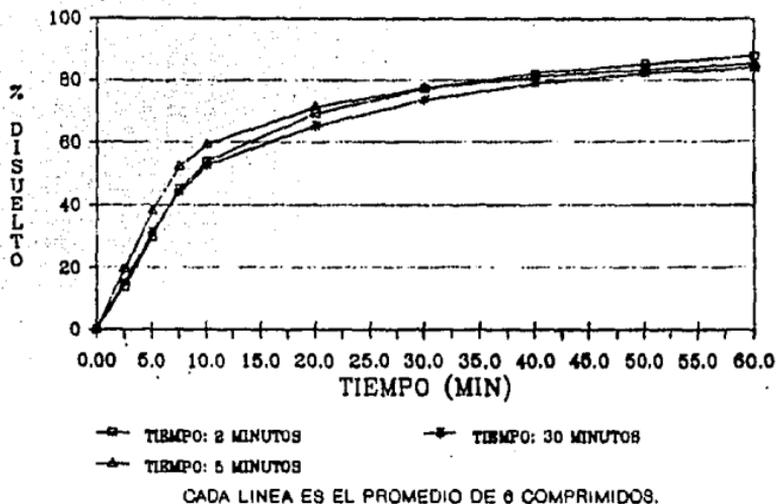
CADA LINEA ES EL PROMEDIO DE 6 COMPRIMIDOS

TABLA XVII. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA EL EFECTO DEL NUMERO DE MALLA USADO PARA ROMPER EL GRANULADO.

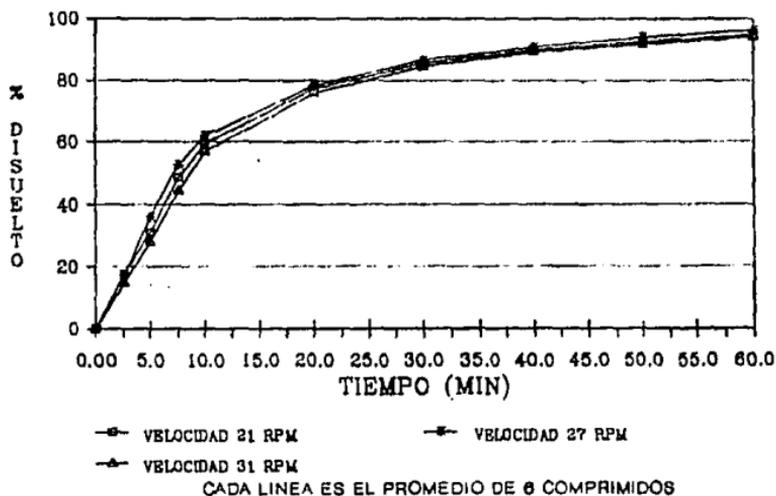
CARACTERISTICA	MALLA 14	MALLA 16	MALLA 20
DUREZA	10.70	10.74	11.46
VARIACION DE PESO	203.3	201.45	201.10
DESINTEGRACION	2'40''-3'	1'30''-2'	4'-6'
% FRIABILIDAD	0.00	0.077	0.042

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS. PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS PARA LA DESINTEGRACION CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO DE DESINTEGRACION DE 6 COMPRIMIDOS.

GRAFICA 11. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DEL TIEMPO DE MEZCLADO CON EL LUBRICANTE.



GRAFICA 12. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO POR CAMBIO EN LA VELOCIDAD DE COMPRESION.



GRAFICA 18. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO POR CAMBIO DE DUREZA (VER TABLA 18)

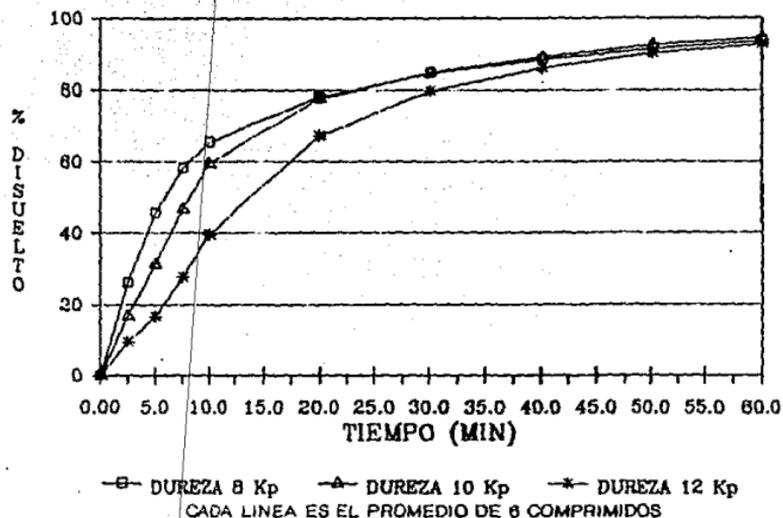


TABLA XVIII. CUADRO DE COMPARACION DE CARACTERISTICAS DE DE COMPRIMIDOS DE CLORTALIDONA PARA EL EFECTO DE CAMBIO DE DUREZA.

CARACTERISTICAS	LOTE A	LOTE B	LOTE C
DUREZA	8.33	9.70	12.24
VARIACION DE PESO	200.12	202.13	200.71
DESINTEGRACION	3'-4'30''	5'-7'40''	11'20''-13'
% FRIABILIDAD	0.157	0.074	0.027

PARA LA DUREZA CADA VALOR ES EL PROMEDIO DE 10 COMPRIMIDOS, PARA LA VARIACION DE PESO Y FRIABILIDAD LOS VALORES SON LOS PROMEDIOS Y PORCENTAJES, RESPECTIVAMENTE, DE 20 COMPRIMIDOS PARA LA DESINTEGRACION CADA VALOR ES EL INTERVALO DE TIEMPO DE DESINTEGRACION DE 6 COMPRIMIDOS.

GRAFICA 14. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO DE LA VARIACION INTERLOTES DE AGLUTINANTE (VER TABLA 19)

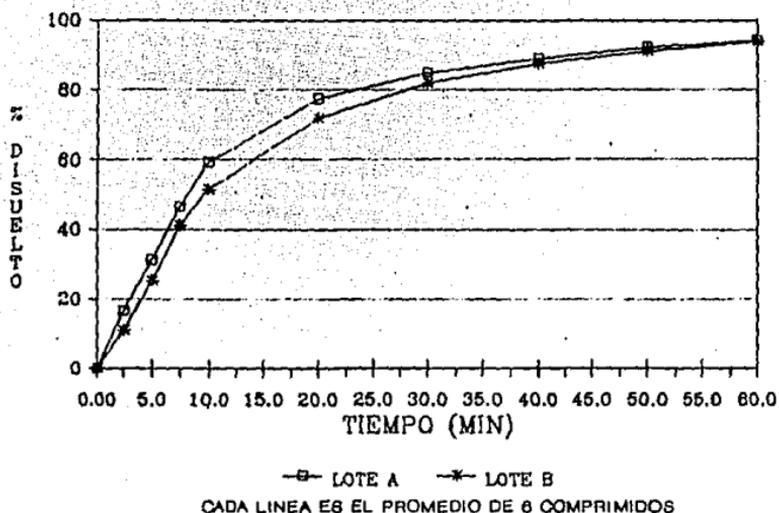
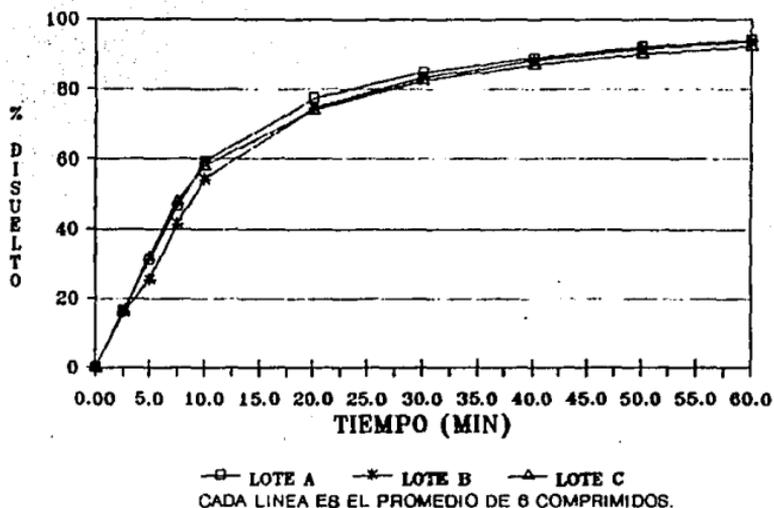


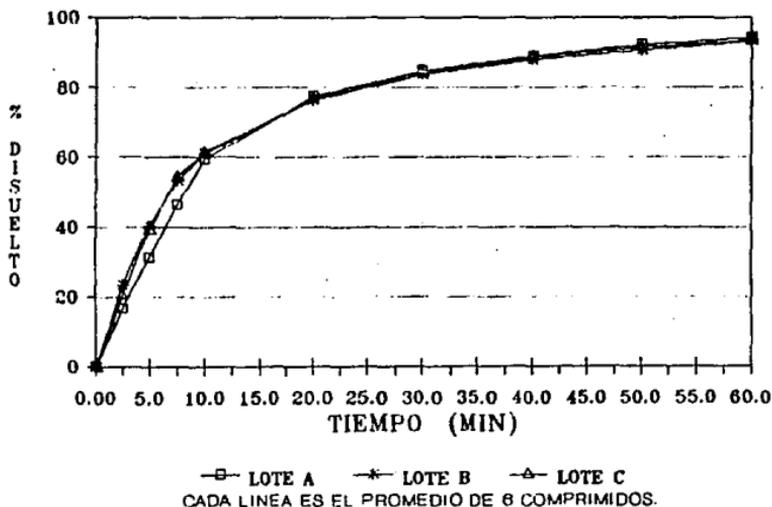
TABLA XIX. COMPARACION DE DISTRIBUCION DE TAMAÑO DE GRANULO OBTENIDO DESPUES DE SECAR UTILIZANDO DIFERENTES LOTES DE AGLUTINANTE (MÉTOD DE TAMICES).

# MALLA	% RETENIDO	
	LOTE A	LOTE B
20	63	64
40	26	29
60	6	7
100	2	2
200	1	0

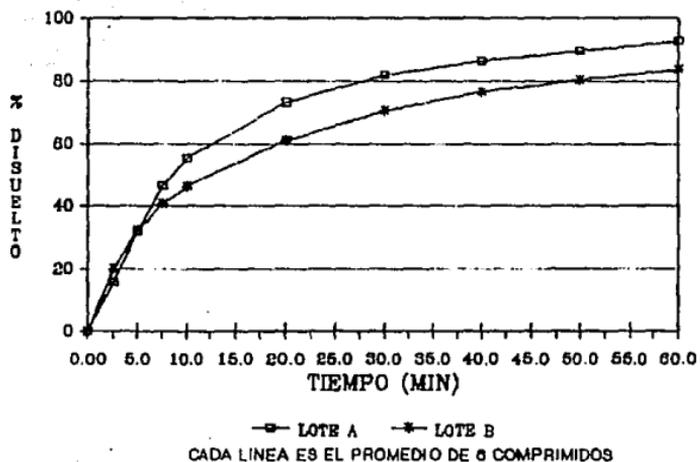
GRAFICA 15. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN LA VARIACION INTERLOTES DEL DESINTEGRANTE



GRAFICA 16. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO POR LA VARIACION INTERLOTES DE LUBRICANTE.



GRAFICA 17. PERFILES DE DISOLUCION QUE MUESTRAN EL EFECTO
POR VARIACION INTERLOTES DE PRINCIPIO ACTIVO.



9. DISCUSION DE RESULTADOS

9.1 CARACTERIZACION DE P.A. Y EXCIPIENTES.

Entre los resultados más interesantes a resaltar de los estudios de caracterización se encuentran el flujo deficiente de la clortalidona (tabla I), este resultado nos da un indicio de que la compresión por vía directa no sería un camino adecuado para la fabricación de comprimidos con este fármaco, así mismo se reporta (24) que la humedad del estereato de magnesio puede ser un factor importante en las características de lubricidad de este excipiente.

En la tabla II se muestra la comparación de distribución de tamaño de partícula para dos lotes de clortalidona, en esta tabla se observa una diferencia de distribución de tamaño de partícula que aparentemente no es una modificación muy importante, sin embargo como se verá más adelante el tamaño de partícula de la clortalidona es un parámetro crítico dentro de la formulación.

En la tabla III se muestra la comparación de distribución de tamaño de partícula para 3 lotes de desintegrante (glicolato sódico de almidón), en esta tabla se observa que el lote C tiene partículas más grandes en general, esta característica podría indicarnos que probablemente al usar este lote de desintegrante, los gránulos y/o comprimido liberarían más rápidamente el principio activo ya que el mecanismo de acción de este desintegrante es por hinchamiento al contacto con el medio de disolución y al existir partículas más grandes el poder de hinchamiento -y por lo tanto la disolución- sería más grande.

En la tabla IV se presenta una comparación de distribución de tamaño de partícula para tres lotes de lubricante (estereato de magnesio), aquí se

puede observar que el lote A presenta un tamaño considerablemente menor con respecto a los dos restantes, esta característica podría afectar negativamente la dureza del comprimido, tiempo de desintegración y/o disolución del fármaco con respecto a los otros dos lotes, ya que la formación de una película lubricante que interferiría con la formación de enlaces durante la compactación sería mayor ya que cubriría una mayor superficie que en cualquiera de los otros dos lotes.

En los termogramas obtenidos para el glicolato sodico de almidón (figura 3) polivinilpirrolidona K29-32 (figura 4) y la clortalidona (figura 6), muestran endotermas similares entre lotes esto indica que la composición y pureza entre ellos no muestran diferencias detectables por este medio. En contraparte los 3 termogramas obtenidos para los diferentes lotes de estereato de magnesio (figura 5) muestran en sus endotermas respectivas ciertas diferencias, este resultado puede ser atribuido a cambios en cuanto a su composición de ácidos grasos, -este excipiente es una mezcla de estereato y palmitatos de magnesio principalmente-, esta variación podría generar cambios en cuanto a sus propiedades de lubricación.

9.2 PRUEBAS PRELIMINARES

Al inicio de estas pruebas se contaba con un lote de clortalidona con un tamaño de partícula mostrado en la tabla V, y con la formulación base pero se observó (gráfica 1) que el porcentaje de clortalidona disuelto era muy bajo a los 60 minutos (aproximadamente 75%); por lo que se realizaron diversas modificaciones a la formulación variando la proporción de aglutinante (de 3 a 6%) y de desintegrante intra-extra granular (de 2 a 6%) sin embargo las características de disolución no se modificaron importantemente (gráfica 1) a pesar de que sus características como comprimidos (tabla VI) se modificaron significativamente en cuanto a dureza de 6 a 10 Kp y el tiempo de desintegración de 30 segundos a 5 minutos. Con estos resultados se tendría incluso problemas para pasar la prueba de disolución para comprimidos de

clortalidona que marca la United States Pharmacopeia XXII (70% al menos a 60 minutos), este hecho conllevó a definir que el tamaño de partícula de la clortalidona es un factor de suma importancia para el desarrollo de esta formulación.

Para corroborar la hipótesis anterior se realizó el siguiente experimento: se pulverizó una cantidad de este lote de principio activo obteniéndose cuatro fracciones con distintas distribuciones de tamaño de partícula:

- fracción 1. lote A intacto (distribución de tamaño de partícula: tabla V)
- fracción 2. lote A pulverizado (distribución de tamaño de partícula: tabla VII)
- fracción 3. fracción de lote A que pasa por malla no. 100 (partículas menores de 75 micras)
- fracción 4. fracción de lote A retenida por malla no. 80 (partículas de 180 micras y mayores).

Con cada una de estas cuatro fracciones se fabricaron comprimidos con las mismas proporciones de excipientes y bajo las mismas condiciones de proceso; durante la manufactura de estos comprimidos se observaron buenas características físicas, como granulados y como comprimidos (dureza de 8 ± 1 Kp y tiempo de desintegración de un minuto), sin embargo, los perfiles de disolución (gráfica 2 y tabla VIII) muestran grandes diferencias en los comportamientos de liberación para las diferentes fracciones: 25% de diferencia a los 60 minutos entre los comprimidos hechos con la fracción sin pulverizar y los fabricados con la fracción retenida por malla no.80 y hasta un 40% entre los comprimidos fabricados con la fracción sin pulverizar y la fracción pulverizada. Estos resultados revelan la importancia que tiene en este producto el tamaño de partícula del principio activo, que al ser un fármaco poco soluble la reducción de tamaño de partícula y por lo tanto el aumento del área de superficie mejoran considerablemente las características de disolución de éste, cuestión que puede mejorar la absorción gastrointestinal.

Con los resultados mostrados anteriormente se optó por trabajar con el principio activo pulverizado, cuando se empleó la materia prima con estas características se observó el perfil de disolución de la clortalidona como una función de las proporciones de excipientes usados (gráfica 3 y tabla IX) así como de las características de los comprimidos (tabla X) por ejemplo al variar de 6 a 7% la concentración del aglutinante se obtuvo un 10% más de fármaco liberado a los 60 minutos y al utilizar el desintegrante extragranular en vez de una proporción intra-extragranular la liberación se vio disminuida en un 20%.

9.3 REPETIBILIDAD

En la gráfica 4 y tablas XI y XII se observan los resultados de los perfiles de disolución así como de las características físicas de los comprimidos al evaluar la repetibilidad del proceso. Se observa una variación de liberación (hasta 7%) en los primeros tiempos (hasta 7.5 minutos) entre comprimidos; (coeficientes de variación entre 7 y 14) sin embargo esta variación ya no se observa a partir de los 10 minutos y prácticamente los 3 perfiles muestran la misma velocidad de disolución en general. El comportamiento inicial podría ser atribuible a las variaciones en los rangos del tiempo de desintegración observados, ya que la liberación del fármaco se ve regida al principio por el comportamiento de desintegración, posteriormente por las características de los gránulos y por último por las propiedades intrínsecas del fármaco donde se observa que la variabilidad disminuye considerablemente.

9.4 ESTABILIDAD ACELERADA DEL PERFIL DE DISOLUCION.

En la evaluación de la estabilidad (gráfica 5) bajo diferentes condiciones ambientales, los perfiles obtenidos inicialmente y después de 6 meses a condiciones de temperatura y humedad ambientales prácticamente no se

observan diferencias entre éstos. Para las condiciones de 37°C / 80 % H.R., 45°C / 50% H.R. y 40°C / 75% H.R. se observa una disminución gradual en la liberación del fármaco (de hasta un 5%); a medida que las condiciones son más drásticas, esta disminución gradual se ve acompañada de cambios en las características de los comprimidos (tabla XIII) donde se observa un incremento de la dureza (1.6 Kp) y del tiempo de desintegración (hasta 5 minutos).

Estos resultados pueden considerarse acordes con lo reportado en la literatura (37) para algunos diluentes que por su naturaleza higroscópica captan la humedad necesaria para promover cambios físicos o químicos del producto, otros actúan como adsorbentes de la humedad e interfieren con la liberación del fármaco, también los aglutinantes cuando son expuestos a condiciones de humedad alta producen uniones fuertes y relativamente impermeables con lo que la liberación del fármaco puede verse disminuida, por otra parte los desintegrantes al absorber humedad pueden disminuir sus características de hinchamiento.

9.5 ROBUSTEZ

9.5.1. ROBUSTEZ DEL PROCESO

A) TIEMPO DE ADICION DEL FLUIDO AGLUTINANTE

En la gráfica no. 6 se observa el efecto del tiempo de adición del fluido aglutinante sobre las características de los comprimidos. Cuando aumenta el tiempo de la adición de la solución aglutinante se aprecia una disminución en la velocidad de disolución, este efecto no es notorio cuando se comparan los perfiles de los lotes fabricados con tiempo de adición de 2 y 4 minutos, pero la diferencia es importante cuando se comparan los perfiles de los lotes fabricados con tiempos de adición de 2 y 8 minutos, donde existe hasta una variación de 14% a los 7.5 y 10 minutos, disminuyendo a medida que el tiempo transcurre haciéndose nula al final del perfil. Esta diferencia de disolución no

se ve reflejada al observar la tabla de comparación de distribuciones de tamaño de partícula (tabla XIV) ya que las distribuciones no varían significativamente entre los lotes, Así mismo no se observaron cambios notorios en el proceso de manufactura y compresión obteniéndose comprimidos de buenas características físicas.

En la literatura hay reportes (26) que atribuyen al hecho de aumentar el tiempo en contacto del fluido aglutinante y las partículas provoca una mayor coalescencia entre partículas lo cual aumenta la fuerza cohesiva del granulado, dando como consecuencia un granulado menos poroso y más consistente.

Esta diferencia en las características de disolución al variar el tiempo de adición de la solución aglutinante nos indica que esta variable es crítica y por lo tanto hay que tenerla en consideración al momento del escalamiento.

B) TIEMPO DE AMASADO DEL GRANULADO HUMEDO

En los resultados del efecto del tiempo de amasado (gráfica 7), se observa que a mayor tiempo de éste existe una disminución en la velocidad de disolución del fármaco; habiendo una variación importante de hasta 13% al comparar los perfiles con 1 y 4 minutos, esta diferencia se observa no sólo al inicio del perfil como en el caso del tiempo de adición, sino a lo largo de todo el perfil lo cual se corrobora al comparar las distribuciones de tamaño de gránulo obtenidas (tabla XV) los cuales presentan una discrepancia significativa en la distribución de tamaño de partícula, es decir en el lote con más tiempo de amasado (4 minutos) se obtiene un mayor porcentaje de granulos de mayores dimensiones (gránulos retenidos por malla no. 20) que en los lotes con menor tiempo de amasado.

Existen referencias (26) donde se explica que esta tendencia se puede atribuir a que si en el amasado se da una mayor velocidad de rotación a las espas, existe una mayor consolidación del granulado por el tiempo de contacto

entre la solución aglutinante y las partículas y aunado a esto, la intensidad y el tiempo de agitación contribuye a la diseminación del líquido, lo que genera consolidación y crecimiento de los gránulos.

El resultado obtenido con el tiempo de amasado, en conjunto con el resultado obtenido con el tiempo de adición de la solución aglutinante indica que el proceso de humectación es crítico y debe llevarse bajo una observación especial al momento del escalamiento.

C) VOLUMEN DE AGUA DE HUMECTACION

Al evaluar el efecto del volumen de agua usado para humectar (gráfica no.8) se observa que al aumentar el volumen de la solución, existe una tendencia a reducir la velocidad de disolución del fármaco, al comparar las distribuciones de tamaño de partícula para cada caso (tabla no. XVI) se observa que existe una mayor cantidad de gránulos grandes al aumentar el volumen del fluido, aún más el aspecto físico de los granulados es diferente para cada lote, en el primero donde se uso 200 ml de agua el aspecto fue de un granulado subhumectado donde se observaban gran cantidad de partículas finas, en contraparte al usar 260 ml de agua el granulado fue sobrehumectado formándose una masa pastosa de difícil manejo, en la cual se obtuvieron granulos de mayores dimensiones y más compactos.

Se reporta (26) que los requerimientos de líquido de humectación, se encuentran dentro de un estrecho rango de contenido de líquido, especialmente cuando la granulación es realizada en mezcladores de alto corte. La cantidad de líquido necesario depende de un gran número de factores entre los que se incluyen, propiedades de material, distribución de tamaño de partícula, forma y área de superficie, solubilidad, capacidad de absorción, características del líquido como viscosidad, tensión superficial y factores debido al equipo y al mecanismo de acción.

D) HUMEDAD RESIDUAL EN EL GRANULADO SECO

Los resultados del efecto de la humedad residual (gráfica no. 9) no muestran diferencias en su comportamiento de disolución al variar el porcentaje de humedad de 1.15% a 3.02%, anuado a esto, tampoco se observó algún problema durante el proceso de compresión, estos resultados apoyan la consideración de que la variación de humedad del granulado, dentro de estos límites, no causará problemas ni de proceso ni de disolución del principio activo.

A pesar de los resultados obtenidos es conveniente manejar los granulados entre una humedad de 1 y 2%, ya que en general, la presencia de humedad tiende a decrecer el flujo de los polvos. La adsorción de humedad promueve una densidad uniforme del granulado dentro de las matrices y disminuye la adhesión de los comprimidos a las paredes de las éstas. Adicionalmente hay un efecto plastificante de la humedad sobre materiales amorfos o poliméricos y un efecto de recristalización con algunos materiales cristalinos contribuye a la formación de enlaces fuertes. Inversamente, una excesiva humedad disminuye la fuerza de los comprimidos por decaimiento de la fuerza tensil, por incremento de la resistencia elástica e hidrodinámica, así mismo puede provocar adhesión del granulado a las paredes de las matrices y un flujo deficiente de éste. Por lo anterior la estabilidad física de los comprimidos es significativamente alterada por la ganancia o pérdida parcial de humedad residual, siendo los efectos observados dependientes de la formulación (38).

E) MALLA EMPLEADA PARA ROMPER EL GRANULADO DESPUES DE SECAR.

Al evaluar el efecto del número de malla para romper el granulado, (gráfica 10) se observa que no existe diferencia al comparar los perfiles de disolución de los comprimidos obtenidos al pasar el granulado por malla no. 14

(1410 micras de abertura) y no.16 (1190 micras de abertura), sin embargo al comparar estos perfiles y el obtenido al romper el granulado por malla no. 20 (840 micras de abertura) existe una diferencia importante, la velocidad de disolución se ve disminuida hasta en un 13% (a los 5 minutos), presentándose una disminución en todo el perfil de disolución, también se observa un aumento del tiempo de desintegración (tabla XVII) de aproximadamente 3 minutos para los comprimidos fabricados con el granulado pasado por malla 20.

Esta tendencia es contraria a lo que se esperaría ya que al aumentar el número de la malla se disminuye el tamaño del gránulo trayendo consigo un aumento del área superficial, por lo que se esperaría que al existir una mayor superficie aparente la disolución aumentase; el comportamiento obtenido quizá puede deberse que al disminuir el tamaño del gránulo existe un mayor acomodamiento de éstos dentro de la matriz, lo que conlleva a que las fuerzas de unión generadas durante la compresión formen uniones más fuertes que para gránulos de mayor tamaño; y aunado a lo anterior durante la compresión se obtengan comprimidos de menor porosidad lo que es un impedimento físico para la penetración de agua hacia el comprimido, este fenómeno se presenta cuando se tienen sustancias de baja solubilidad en agua como en el caso de clortalidona.

F) TIEMPO DE MEZCLADO CON EL LUBRICANTE

Al evaluar el tiempo de mezclado del granulado con el lubricante (gráfica 11) no se observan diferencias notorias en el perfil de disolución aún cuando se evaluó un tiempo de mezclado extremo de 30 minutos para hacer notorio algún efecto, tampoco al evaluar las características reológicas se observó una diferencia significativa.

Estos resultados deben ser tomados con precaución ya que al usar un mezclador industrial, la fuerza de caída del material se ve incrementada en gran medida lo que posiblemente generaría la formación de una película

lubricante alterando el comportamiento de liberación del fármaco, esta película es el resultado de adhesión de pequeñas partículas (formadas por un corte mecánico durante el proceso de mezclado) del lubricante a los gránulos (20,24,25).

El efecto sobre la dureza y desintegración no fue posible evaluarlos ya que para evaluar el efecto del tiempo de mezclado con el lubricante sobre estas características se debe contar con una tableteadora instrumentada que nos permitiera comprimir a una presión determinada.

G) VELOCIDAD DE COMPRESION

Al comparar los resultados obtenidos variando la velocidad de compresión (de 21 a 31 rpm, gráfica 12) no se observan diferencias notables en la velocidad de disolución, ni en las características físicas de los comprimidos, se nota en el lote comprimido a una velocidad mayor (31 rpm) una dispersión mayor en los valores de coeficiente de variación, debido probablemente a que las cavidades no son llenadas homogéneamente, con estos resultados se puede establecer como velocidad de compresión para un lote industrial 27 rpm ya que esta velocidad es la más alta donde no se encuentran problemas de variación.

Dentro de la literatura se encuentra reportado el efecto de la velocidad de compresión sobre las propiedades de los comprimidos (39) En resumen, los resultados indican que los comprimidos de sustancias viscoelásticas (por sus características tiempo-dependientes) se vuelven más densos y fuertes con la disminución de la velocidad de compresión, por el contrario sustancias que no tienen una deformación tiempo-dependiente son relativamente no susceptibles a cambios en la velocidad de compresión.

H) DUREZA DE LOS COMPRIMIDOS RESULTANTES

Al evaluar el efecto de la dureza sobre las características de disolución del fármaco (gráfica 13) se observa que con diferencias de 2 kp los comportamientos de liberación se ven afectados significativamente. Comparando lotes comprimidos a dureza 8 y 10, se observan diferencias de hasta un 14% a los 5 minutos, al comparar los lotes con dureza 10 y 12 la diferencia es de hasta un 20% a los 10 y 20 minutos, este efecto puede atribuirse al cambio del comportamiento elástico-plástico, del aumento de las uniones interparticulares, de la disminución de las porosidades de los comprimidos que evitan que el agua penetre fácilmente al comprimido, al observar la tabla no. XVIII se observa un aumento de 2,5 minutos en el tiempo de desintegración entre comprimidos de dureza 8 y 10 y un aumento de 6 minutos entre comprimidos de dureza 10 y 12, lo que explicaría la disminución de la velocidad de disolución.

Existen reportes donde relacionan el efecto de la fuerza de compresión con la velocidad de disolución (7), Esta relación no es fácil de predecir, sin embargo este efecto es dependiente de la presión, y de las propiedades de los componentes de la fórmula. Si la fragmentación de los gránulos ocurren durante la compresión, la disolución es más rápida conforme la fuerza de compresión se incrementa, ya que la fragmentación incrementa el área de superficie específica. Por el contrario, si las uniones de partículas son el fenómeno predominante en el proceso de compresión, el incremento de la fuerza causa un decremento en la disolución, por que al existir más uniones de partículas hay una disminución de las porosidades del comprimido, impidiendo que el medio de disolución penetre fácilmente al interior del comprimido.

9.5.2. ROBUSTEZ DE LA FORMULA

A) AGLUTINANTE

Al evaluar el efecto de la variación de 3 lotes de aglutinante (gráfica 14), se observa una diferencia de hasta un 8% en la velocidad de disolución del fármaco, al comparar las características de ambos lotes del aglutinante en cuanto a densidad, viscosidad o de características del granulado como su distribución de tamaño de partícula (tabla XIX) no se encontraron diferencias cuantitativas que puedan dar indicios de lo que ocasiona las diferencias de sus propiedades aglutinantes, solo se observaron cambios de olor y color de la solución aglutinante de los diferentes lotes.

Este resultado tiene una implicación muy importante, ya que se observa que hay un cambio de disolución del principio activo cuando se cambia de lote de aglutinante, pero no se cuenta, al momento, con una prueba de caracterización que nos indique la causa de este cambio, por lo cual en su momento la alternativa consiste en proponer un cambio de proveedor de este excipiente con el cual no se observen estas variaciones de comportamiento.

B) DESINTEGRANTE

Los resultados obtenidos al usar 3 lotes diferentes de desintegrante (gráfica 15) indican que no hay diferencia al evaluar la velocidad de liberación del fármaco o en las características físicas del granulado o comprimidos, a pesar de que las distribuciones de tamaño de partícula de los diferentes lotes de desintegrante tengan grandes diferencias (tabla III) lo que indica que el desintegrante en este caso puede ser considerado como un excipiente no crítico

C) LUBRICANTE

Al comparar los resultados obtenidos para el efecto de la variación de 3 lotes del lubricante, (gráfica 16) se observa un cambio en los comprimidos fabricados con el lote A, la liberación se retrasa un 9% hasta los 7.5 minutos. En lo que respecta a las características físicas de los lotes de lubricante se aprecian diferencias en cuanto a la proporción y composición química, observadas a través de los termogramas obtenidos para éstos (figura 5), para el lote A se observa un sólo componente, en el lote B dos componentes y en el lote C tres componentes, además existen diferencias en cuanto a la distribución de tamaño de partícula de los diferentes lotes (tabla IV), el lote A tiene una mayor proporción de partículas pequeñas que los lotes B y C. Sin embargo esta reportado que la composición química puede no alterar la funcionalidad lubricante, no así el contenido de humedad, el área superficial y el tamaño de partícula (24). En este caso el tamaño de partícula puede ser el causante del retraso en la velocidad de disolución ya que al existir partículas más pequeñas una película lubricante se genera más fácilmente y ésta actúa como una barrera hidrofóbica modificando las características de disolución del producto.

D) PRINCIPIO ACTIVO

En esta prueba se vuelve a corroborar la importancia de la distribución de tamaño de partícula del principio activo sobre el perfil de disolución (gráfica 17) se observa que pequeñas diferencias en cuanto a la distribución de tamaño de partícula (tabla II) trae como consecuencia variaciones significativas en la velocidad de disolución del principio activo, esto es, al aumentar el promedio de tamaño de partícula del fármaco aún en pequeñas proporciones, se observa una importante disminución en la velocidad de disolución en todo el perfil analizado; este efecto trae como consecuencia que la distribución de tamaño de partícula del principio activo sea una especificación adicional a las pruebas ya establecidas.

10. CONCLUSIONES

En base a los estudios realizados se concluye que las variables críticas del proceso y de fórmula previas al escalamiento en comprimidos de clortalidona son:

En cuanto a fórmula:

1. Distribución de tamaño de partícula del principio activo, por lo tanto antes de fabricar cualquier lote de comprimidos es necesario que éste cumpla con las especificaciones de tamaño de partícula.

2. Variación interlote del aglutinante. Es necesario obtener una prueba que permita observar cuantitativamente las variaciones entre lotes, de otra manera la sustitución del aglutinante puede ser factible.

En cuanto a proceso:

1. Se deberá poner especial atención durante el proceso de humectación; referido especialmente al tiempo de amasado y al volumen de agua usado para humectar.

2. La abertura de la malla empleada para romper el granulado seco es otra variable crítica que se deberá cuidar en la fabricación de los comprimidos.

3. Durante el proceso de compresión se deberá poner atención a los límites de dureza, ya que variaciones de ésta, modifican importantemente las características de velocidad de disolución del principio activo.

11. BIBLIOGRAFIA

1. Politécnica. Vol. XXVIII. No. 333. Año XXVIII. Oct. 1992.1.
2. Gennaro, A.R. et. al. Editores. Remington's Pharmaceutical Sciences. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania. 13a. ed. (1990).
3. Lieberman, H.A., Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volumen 1. Marcel Dekker, Inc. New York.
4. Lachman, L. Lieberman, H.A., Kanig, J.L. The Theory and Practice of Industrial Pharmacy. 3a. ed. Lea & Febigen. Philadelphia.(1980).
5. Kaing, J.L., Rudnic E.M. The Mechanism of Desintegrant Action. Pharm. Tech. 4, 54 61. (1982).
6. Code Federal Regulations 21. Parts 1 to 99. Office of the Federal Register National Archives and Records Service General Service Administration. Washington 1978. p.190
7. Lieberman, H.A., Lachman, L. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Volume 2. Marcel Dekker, Inc. New York.
8. Schwatz, J.B. et. al. Granulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 14(14). 2071-2090 (1988).
9. Skelly, J.P. et. al. Workshop Report: Scale-up of Inmediante Release Oral Solid Dosage Forms. Eur. J. Pharm. Biopharm. 39(1) 40-43 (1993).
10. Pondell, R. Scale Up of Film Coating Processes. Pharm. Technol. 6, 68-69 (1985).

11. Chowhan, Z.T. Aspects of Granulation Scale-Up in High-Shear Mixers. Pharm. Technol. 12(2), 26-44 (1988).
12. Gore, A.Y. Fluid-Bed Granulation: Factors Affecting the Process in Laboratory Development and Production Scale-Up. Pharm. Technol. 9, 114-122 (1985).
13. Poot, L.F., Planta Piloto, Técnicas de Escalamiento. Pharma News. (4)3, 49-52. (1993).
14. Poot, L.F., Planta Piloto, Técnicas de Escalamiento (Conclusión). Pharma News. (4)4, 45-48. (1993).
15. Chowhan, Z.T. Excipients and Their Functionality in Drug Product Development Pharm. Tech. 9, 73-82. (1993)
16. Chambliss, W.G. The Characterization of Raw Materials Pharm. Tech. 6, 83-85 (1984).
17. Nyquist, H. Influence of Substance Properties on Scaling Up of Tablet Formulations. Drug Dev. Ind. Pharm. 15(6-7), 957-964 (1989).
18. Shah, V.P. et. al. Scale-Up of Controlled-Release Products Preliminary Considerations. Pharm. Technol. 5, 35-40 (1992)
19. Rudolph, J.S. Validation of Solid Dosage Forms. En Pharmaceutical Process Validation. Editores Loftus, B.T., Nash, R.A. ed. Marcel Dekker, Inc. New York. (1984).
20. Bolhuis, G.K. et. al. The Effect of Magnesium Stereate Admixing in Different Types of Laboratory and Industrial Mixers on Tablet Crushing Strength. Drug Dev. Ind. Pharm. 13(9-11), 1547-1567 (1987).

21. Brittain, H. Physical Characterization of Pharmaceutical Excipients: Practical Examples. Pharm. Technol. 10, 38-52 (1991).
22. Román, F.D. Validación de Procesos para Productos Farmacéuticos no Esteriles (Revisión y Guía General). Rev. Mex. Cien. Farm. 8(3), 2-12 (1987).
23. Chao, A.Y. Prospective Process Validation. En Pharmaceutical Process Validation. Editores Loftus, B.T., Nash, R.A. ed. Marcel Dekker, Inc. New York. (1984).
24. Leinonen, U.I., et. al. Physical and Lubrication Properties of Magnesium Stereate. J. Pharm. Sci. (81)12, 1194-1198. (1992).
25. Johansson, M.E. The Effect of Scaling-Up of The Mixing Process on the Lubricating Effect of Powdered and Granular Magnesium Stereate. Acta Pharm. Technol. 32, 39-42 (1986).
26. Kristensen, H.G. Granulation: A Review on Pharmaceutical Wet-Granulation. Drug Dev. Ind. Pharm. 13(4-5), 803-872 (1987).
27. Mehta, A.M. Scale-Up Considerations in the Fluid Bed Process for Controlled-Release Products. Pharm. Technol. 2, 46-52 (1988).
28. Cárcamo, E.C. Cinética de Disolución de Medicamentos. Secretaría General de la Organización de los Estados Americanos. Washington D.C. (1981).
29. Román, F., Garzón, A. Disolución (Revisión Bibliográfica) 1a. Parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 25(3) 1981.
30. Garzón A., Román, F. Disolución (Revisión Bibliográfica). 2a. Parte. Rev. Soc. Quím. Mex. 26(2). 1982.

31. Hanson, W.A. Handbook of Dissolution Testing. Aster Publishing Corporation. Eugene, Oregon. (1990).
32. Abdou, H.M. Dissolution, Bioavailability & Bioequivalency. Mack Publishing Company. Easton, Pennsylvania. (1989).
33. Singer J.M. Chlortalidone. En Analytical Profiles of Drugs Substances. Vol. 14. Editado por Florey K. Academic Press, . Orlando, Florida. (1985).
34. Gilman, G.A. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Ed. Panamericana. 7a. ed. México (1986).
35. Narurkar, et. al. Effect of Particle Size on the Dissolution Characteristics of Chlorthalidone. Drug Dev. Ind. Pharm. 13(2), 319-328 (1987).
36. Amidon, G.E., General Chapter on Particle Characterization by Optical Microscopy. Pharmaceutical Forum. (18)5, 4089- 4092. (1992).
37. Murthy, K.S., Ghebre-Sellassie, I. Current Perspective on the Dissolution Stability of Solid Oral Dosage Forms. J.Pharm. Sci. (82)2, 113-126. (1993).
38. Dawoodbhai S., C. Rhodes, The Effect of Moisture on Powder Flow and on Compaction and Physical Stability of Tablets. D. Dev. Ind. Pharm. 15(10). 1577-1600. (1989)
39. Holman, L.E., Leuenberg, H. Effect of Compression Speed on the Relationship between Normalised Solid Fraction Mechanical Properties of Compacts. Int. J. Pharm. 57, R1-R5. (1989).