



Aplicación del sistema experto SeDeM a la optimización de la fabricación de medicamentos según ICH Q8, Q9 y Q10

Daniel Puñal Peces

ADVERTIMENT. La consulta d'aquesta tesi queda condicionada a l'acceptació de les següents condicions d'ús: La difusió d'aquesta tesi per mitjà del servei TDX (www.tdx.cat) i a través del Dipòsit Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha estat autoritzada pels titulars dels drets de propietat intel·lectual únicament per a usos privats emmarcats en activitats d'investigació i docència. No s'autoritza la seva reproducció amb finalitats de lucre ni la seva difusió i posada a disposició des d'un lloc aliè al servei TDX ni al Dipòsit Digital de la UB. No s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX o al Dipòsit Digital de la UB (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant al resum de presentació de la tesi com als seus continguts. En la utilització o cita de parts de la tesi és obligat indicar el nom de la persona autora.

ADVERTENCIA. La consulta de esta tesis queda condicionada a la aceptación de las siguientes condiciones de uso: La difusión de esta tesis por medio del servicio TDR (www.tdx.cat) y a través del Repositorio Digital de la UB (diposit.ub.edu) ha sido autorizada por los titulares de los derechos de propiedad intelectual únicamente para usos privados enmarcados en actividades de investigación y docencia. No se autoriza su reproducción con finalidades de lucro ni su difusión y puesta a disposición desde un sitio ajeno al servicio TDR o al Repositorio Digital de la UB. No se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR o al Repositorio Digital de la UB (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al resumen de presentación de la tesis como a sus contenidos. En la utilización o cita de partes de la tesis es obligado indicar el nombre de la persona autora.

WARNING. On having consulted this thesis you're accepting the following use conditions: Spreading this thesis by the TDX (www.tdx.cat) service and by the UB Digital Repository (diposit.ub.edu) has been authorized by the titular of the intellectual property rights only for private uses placed in investigation and teaching activities. Reproduction with lucrative aims is not authorized nor its spreading and availability from a site foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository. Introducing its content in a window or frame foreign to the TDX service or to the UB Digital Repository is not authorized (framing). Those rights affect to the presentation summary of the thesis as well as to its contents. In the using or citation of parts of the thesis it's obliged to indicate the name of the author.

UNIVERSITAT DE BARCELONA
FACULTAT DE FARMÀCIA
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

APLICACIÓN DEL SISTEMA EXPERTO SeDeM A LA
OPTIMIZACIÓN DE LA FABRICACIÓN DE
MEDICAMENTOS SEGÚN ICH Q8, Q9 Y Q10

DANIEL PUÑAL PECES
2014

4.- PARTE

EXPERIMENTAL

4.1.- MATERIALES

4.1.1.- Descripción del principio activo Almotriptán

El almotriptán es un principio activo empleado dentro del arsenal terapéutico del sistema nervioso central como antimigrañoso. Dicho principio activo ha sido descubierto, desarrollado y puesto en el mercado por la empresa Laboratorios Almirall bajo el nombre comercial de Almogran®. Dicho medicamento, ha sido el primero desarrollado e investigado por un laboratorio español en ser aprobado por la FDA (Food & Drug Administration) para su comercialización en Estados Unidos. Dentro de la familia de los triptanes, es considerado como aquél con la mejor relación entre alivio de dolor y efectos adversos [Sandrini et al., 2007].

4.1.1.1.- Estructura

Desde un punto de vista químico se puede clasificar el almotriptán como un derivado de indol, cuya fórmula química es $C_{17}H_{25}N_3O_2S$ y nombre sistemático N,N-dimethyl-2-[5-(pyrrolidin-1-ylsulfonylmethyl)-1H-indol-3-yl] ethanamine [Ravikumar et al., 2010]. Están relacionados estructuralmente con la serotonina [Florez et al., 2008]. En la figura 4.1 se muestra la estructura de la molécula de almotriptán.

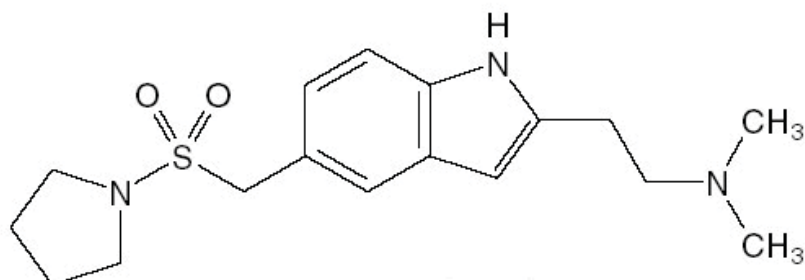


Figura 4.1: Estructura química de Almotriptán base

El almotriptán empleado en los procesos de fabricación industriales y en este estudio, ha sido la sal de malato de almotriptán de fórmula $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_5O_5$ y nombre sistemático N,N-dimethyl-2-[5-(pyrrolidin-1-ylsulfonylmethyl)-1H-indol-3-yl]ethanaminium malate [Ravikumar et al., 2010]. También es referenciado como 1-[[[3-[2-(Dimethylamino)ethyl]indol-5-yl]sulfonyl]pyrrolidine malate [USP, 2011], [Martindale, 2003]. En la figura 4.2 se muestra la estructura de la molécula de la sal de malato de almotriptán.

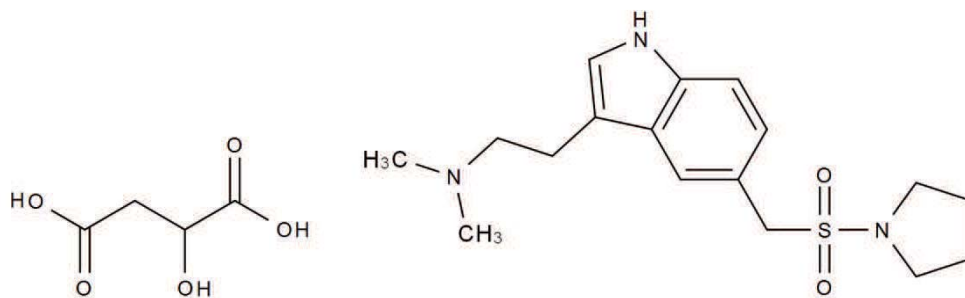


Figura 4.2: Estructura química de malato de Almotriptán

4.1.1.2.- Características químicas y físicas

Patente de Estados Unidos: 5,565,447 [Forner et al., 1996].

CAS nº: 181183-52-8.

Fórmula química: $C_{17}H_{25}N_3O_2S \cdot C_4H_5O_5$ [USP, 2011].

Apariencia: polvo cristalino blanco o ligeramente amarillo [Suneethaa & Syama, 2010].

Peso molecular: 469.55 [USP, 2011].

Punto de fusión: 170-172 °C [Chemnet, 2014].

Punto de inflamación: 279.6 °C [Chemnet, 2014].

Punto de ebullición: 538.7 °C [Chemnet, 2014].

Soluble en agua [Suneethaa & Syama, 2010] y Dimetilsulfoxido (DMSO).

Parcialmente soluble en metanol [Suneethaa & Syama, 2010].

4.1.1.3.- Indicación y posología

El almotriptán está indicado en el tratamiento de ataques agudos de migraña con o sin aura en adultos [Pascual et al, 2010], [Dodick & Martin, 2004]. La migraña se define como una enfermedad crónica familiar que consiste en ataques recurrentes de dolor de cabeza unilaterales y pulsátiles, muy variables en cuanto a intensidad, frecuencia y duración, comúnmente de localización unilateral y por lo general asociados a náuseas y vómitos. Su duración oscila entre 4 y 72 horas [Lorenzo et al., 2008].

La dosis aprobadas son de 6.25 o 12.5 mg, dosis que pueden repetirse a las dos horas de no observarse una respuesta adecuada, hasta un total de 25 mg en 24 horas. El almotriptán se administra por vía oral como malato y las dosis se expresan referidas a la base: 17.5 mg de malato de almotriptán equivalen a 12.5 mg de almotriptán base [Martindale, 2003].

Presentaciones comercializadas en España: ALMOGRAN®, comprimidos recubiertos de 12.5 mg en blíster de 4 ó 6 comprimidos. En 2013 y 2014 se han autorizado los genéricos de varios laboratorios farmacéuticos: Cinfa, Normon,

Mylan, Ratiopharm, Sandoz, Stada y Teva. A pesar de ello, aún no se encuentran en el mercado.

4.1.1.4.- Mecanismo de acción

Agonista selectivo de los receptores de Serotonina 5-HT_{1B/1D} [Keam et al., 2002; ref. a y b], [Florez et al., 2008] que intervienen en la contracción vascular craneal. Inhibe la actividad del trigémino [Vademecum, 2014], [Florez et al., 2008]. Almotriptán constituye una buena opción en pacientes con recurrencias frecuentes [Florez et al., 2008].

Agonista débil de receptores 5-HT_{1A/7}. Sin actividad sobre otros receptores del sistema nervioso central como otros 5-HT, muscarínicos, adrenérgicos, histamínicos, dopamina y otros [IQB, 2014].

Acorde a las teorías neurovasculares actuales sobre la etiología de las cefaleas migrañosas sugieren que los síntomas se deben a una vasodilatación local de los vasos craneales y/o a la liberación de péptidos pro-inflamatorios desde unos terminales nerviosos sensoriales del sistema del trigémino activado [Lorenzo et al., 2008]. La actividad antimigrañosa, radica por tanto, en el efecto agonista sobre los receptores 5HT_{1B/1D} de los vasos intracraneales extracerebrales que se encuentran dilatados durante un ataque de migraña y de los terminales nerviosos del sistema trigeminal. La activación de estos receptores ocasiona una constricción de dichos vasos [Florez et al., 2008] y la inhibición de la liberación de neuropéptidos, con la consiguiente reducción de la actividad inflamatoria y del dolor [www.iqb.es, 2014] [Sandrini et al., 2007].

4.1.1.5.- Contraindicaciones, advertencia e interacciones

No es recomendable en caso de antecedentes de infarto agudo de miocardio, accidente cerebro vascular o accidente isquémico transitorio, isquemia cardíaca, angina de pecho, isquemia silente, angina de Prinzmetal, vasculopatía periférica [Lorenzo et al., 2008], hipertensión arterial severa o moderada-leve no controlada o insuficiencia hepática grave [Vademecum, 2014], [Martindale, 2003].

La administración concomitante de otros agonistas del receptor 5-HT_{1B/1D} está contraindicada debido a la posibilidad de un efecto aditivo incontrolable. Los alcaloides derivados del ergot (como la dihidroergotamina o la metisergida) producen reacciones vasoespásticas prolongadas cuyos efectos pueden ser aditivos con los del almotriptán. En ambos casos, se deberán esperar 24 horas para administrar uno de estos fármacos después de la última dosis del almotriptán [IQB, 2014].

La administración de inhibidores de la monoaminoxidasa concomitantemente con el almotriptán ocasiona una reducción en el aclaramiento de éste y un aumento de las concentraciones plasmáticas.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (como la fluoxetina, paroxetina o sertralina) provocan debilidad, hipereflexia e incoordinación cuando se han administrado en combinación con el almotriptán.

La administración de verapamilo en pacientes tratados con almotriptán ocasiona aumentos en la concentración plasmática de este último.

Dado que el almotriptán se metaboliza en su mayor parte por los sistemas enzimáticos del citocromo P450, los inhibidores potentes como el ketoconazol [Sandrini et al., 2007] interfieren con su metabolismo y reducen su aclaramiento, con el consiguiente aumento potencial de las reacciones adversas [IQB, 2014].

No se ha establecido la seguridad y la eficacia del almotriptán en pediatría. Por lo tanto, no se recomienda el uso de este fármaco en pacientes menores de 18 años.

4.1.1.6.- Efectos adversos

En general, el almotriptán es bien tolerado, siendo la mayor parte de las reacciones adversas ligeras o moderadas y pasajeras [Keam et al., 2002], por lo que se puede considerar su toxicidad como baja [Florez et al., 2008].

Las reacciones adversas más comunes (>1%) durante el tratamiento con almotriptán son náuseas, somnolencia, dolor de cabeza y parestesias [Florez et al., 2008].

Existen otros efectos secundarios observados raras veces (entre el 1/100 y 1/1000) y muy raras veces (entre 1/1000 y 1/10.000).

4.1.2.- Excipientes empleados en el estudio [Rowe et al., 2009]

A continuación se detallan las características más relevantes de los excipientes empleados en este estudio: tanto los caracterizados con el método SeDeM, como los empleados posteriormente en la fase experimental de fabricación de comprimidos con las fórmulas diseñadas.

4.1.2.1.- Almidón y derivados

1. Almidón de maíz.

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Almidón de maíz
- Farmacopea Japonesa (JP): Almidón de maíz
- Farmacopea Europea (EP): Maydis amyllum (almidón de maíz)
- Farmacopea EE.UU. (USP): Almidón de maíz

Las principales farmacopeas: Farmacopea de Estados Unidos (USP 32/NF27, 2014), Farmacopea Europea (Ph. Eur. 8.0, 2013), Farmacopea Británica (BP, 2014) y Farmacopea Japonesa (JP 16, 2011) tiene monografías individuales para el almidón de maíz (*Zea mays*).

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Amido; Amidon; Amilo; Amylum; Aytex P; C*PharmGel; Fluftex W; Instant Pure-Cote; Melojel; Meritena; Paygel 55; Perfectamyl D6PH; Pure-Bind; Pure-Cote; Pure-Dent; Pure-Gel; Pure-Set; Purity 21; Purity 826; Tablet White, Corn Starch, Lycatab, Fecula NP.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el almidón de maíz.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro
Starch [9005-25-8]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $(C_6H_{10}O_5)_n$; donde $n = 300 - 1000$

Peso: 50–160 kDa

El almidón está compuesto exclusivamente por la Amilosa y la Amilopectina, 2 polisacáridos cuya base es la α -glucosa.

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.3 se muestra la estructura química base del almidón.

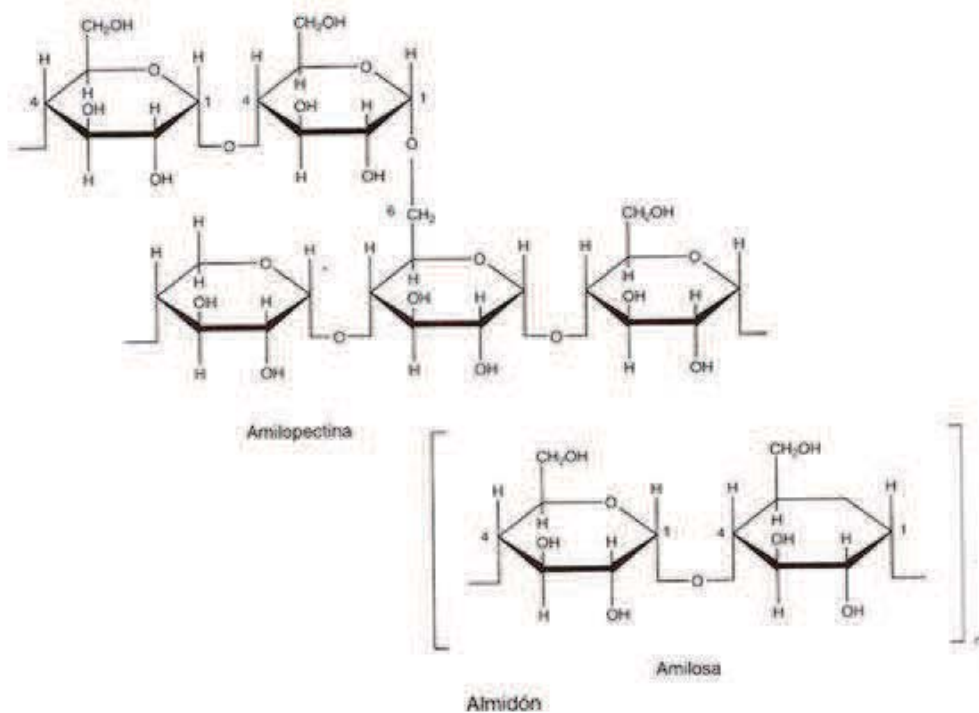


Figura 4.3: Estructura química del almidón

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El almidón se utiliza como excipiente en las formas farmacéuticas sólidas donde se utiliza como aglutinante, diluyente y disgregante.

Como diluyente, el almidón se utiliza para la preparación de polvos estandarizados de colorantes o fármacos potentes para facilitar los procesos de mezcla en operaciones de fabricación. El almidón también se utiliza en el llenado de cápsulas para el ajuste del volumen de la matriz de llenado [York, 1980].

En formulaciones de comprimidos, el almidón es utilizado en concentraciones entre el 3-20% p/p en la fase de granulación, como diluyente. La selección de la cantidad requerida se determina en los estudios de optimización, usando parámetros tales como friabilidad del gránulo, friabilidad del comprimido, dureza, tiempo de disgregación y tiempo de la disolución del fármaco.

El almidón es uno de los disgregantes de mayor uso en la fabricación de comprimidos en concentraciones de 3-25% p/p [Ingram et al., 1966], [Patel et al., 1966], [Lowenthal, 1973], [Shangraw et al., 1981], [Kitamori et al., 1982], [Kottke et al., 1992]. Sin embargo, el almidón sin modificar no comprime bien y tiende a aumentar la friabilidad del comprimido si es utilizado en altas concentraciones [Bos et al., 1987]. En formulaciones de granulados, la mitad del contenido de almidón total se incluye en la mezcla de la granulación y el restante como parte de la mezcla final con el granulado seco. Existen

compuestos a base de almidón y lactosa que son granulados conjuntamente para poder ser empleados en procesos de compresión directa, permitiendo por una lado mejorar el proceso de compresión y por otro, el tiempo de disgregación de los comprimidos [Hauschild & Picker-Freyer, 2004], [Wagner & Dressler, 2002].

Las propiedades disgregantes del almidón radican en una alta superficie específica para la absorción de agua [Faroongsarng et al., 1994].

g) Descripción

El almidón es un polvo inodoro e insípido, fino, blanco-coloreado que presenta gránulos esféricos u ovoides muy pequeños, cuyo tamaño y forma es característica para cada variedad botánica.

El almidón obtenido de otros orígenes (arroz, patata, trigo o tapioca) difiere en la relación entre amilosa y amilopectina. El almidón de maíz, contiene un 27% amilosa. El almidón de otros orígenes (arroz, patata, trigo o tapioca) tiene diferentes contenidos y proporciones, por lo que no pueden usarse como sustitutos o equivalentes [Iwuagu & Agidi, 2000].

2. Almidón pregelatinizado

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Almidón pregelatinizado
- Farmacopea Europea (EP): Amylum pregelificatum (almidón pregelatinizado)
- Farmacopea EE.UU. (USP): Almidón pregelatinizado

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Compressible starch; Instastarch; Lycatab C; Lycatab PGS; Merigel; National 78-1551; Pharma-Gel; Prejel; Sepistab ST 200; Spress B820; Starch 1500 G; Tablitz; Unipure LD; Unipure WG220.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Starch 1500®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro
Starch [9005-25-8]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $(C_6H_{10}O_5)_n$; donde $n = 300 - 1000$

Peso: 50–160 kDa

El almidón está compuesto exclusivamente por la amilosa y la amilopectina, 2 polisacáridos cuya base es la α -glucosa.

e) Fórmula Estructural

Ver fórmula estructural del almidón (figura 6.48).

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El almidón pregelatinizado es un almidón modificado usado en formulaciones de comprimidos y cápsulas como agente aglutinante, diluyente [Small & Augsburger, 1978], [Mattson & Nyström, 2001] y disgregante [Rudnic et al., 1982].

En comparación con el almidón tradicional, el almidón pregelatinizado presenta una mejora de las características de flujo y compresión, por lo que puede ser usado como aglutinante/ligante en procesos de compresión directa o compresión seca [Manudhane et al., 1969], [Underwood & Cadwallader, 1972], [Bolhuis & Lerk, 1973], [Sark et al., 1974], [Schwartz et al., 1975], [Rees & Rue, 1978], [Shangraw et al., 1981], [Chilamkurti et al., 1982], [Malamataris et al., 1991], [Iskandarani et al., 2001], [Shiromani & Clair, 2000]. En estos casos, el almidón actúa como lubricante de la formulación también. A pesar de ello, cuando se usa junto a otros excipientes, puede ser necesario añadir algún lubricante adicional. Generalmente, con el almidón pregelatinizado, se prefiere utilizar como lubricante adicional, el ácido esteárico [Colorcon, 1997].

El almidón pregelatinizado y el parcialmente pregelatinizado también pueden ser empleados en procesos de granulación por vía húmeda [Jaiyeoba & Spring, 1980].

A continuación se muestra en la tabla 4.1, las proporciones de uso del almidón pregelatinizado más habituales.

Uso	Concentración (en %)
Diluyente (cápsulas de gelatina dura)	5-75
Aglutinante (comprimidos – compresión directa)	5-20
Aglutinante (comprimidos – granulación húmeda)	5-10
Disgregante (comprimidos)	5-10

Tabla 4.1: Usos del almidón pregelatinizado
[Rowe et al., 2009]

g) Descripción

El almidón pregelatinizado se presenta como un polvo de grueso a fino, entre blanco y blanquecino. Es inodoro y tiene un ligero sabor característico.

El examen al microscopio de luz polarizada del almidón completamente pregelatinizado, revela que no presenta el patrón característico de refracción

de los gránulos de almidón no modificados. Almidones parcialmente pregelatinizados, como por ejemplo el empleado en este trabajo (Almidón 1500 ®), si presentan este patrón de refracción característico.

El almidón de maíz pregelatinizado es higroscópico [Shiromani & Clair, 2000], [Callahan et al., 1982], [Wurster et al., 1982].

4.1.2.2.- Celulosa y derivados

1. Celulosa Microcristalina

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Microcrystalline cellulose
- Farmacopea Europea (EP): Cellulosum microcristalinum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Microcrystalline cellulose
- Farmacopea Japonesa (JP): Microcrystalline cellulose

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Avicel PH; Cellex; cellulose gel; Celphere; Ceolus KG; crystalline cellulose; E460; Emcocel; Ethispheres; Fibrocel; Pharmacel; Tabulose; Vivapur.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Avicel PH® 102.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Cellulose [9004-34-6]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $(C_6H_{10}O_5)_n$;
donde $n \approx 220$

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.4 se muestra la estructura química de la celulosa microcristalina.

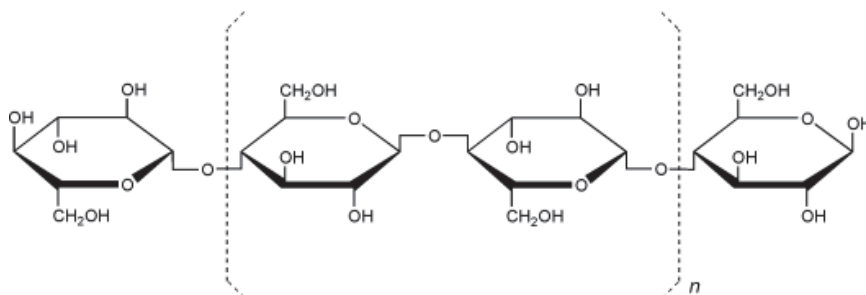


Figura 4.4: Estructura química de la celulosa microcristalina

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La celulosa microcristalina es un excipiente muy utilizado en la industria farmacéutica. Normalmente se emplea como diluyente en cápsulas y comprimidos, donde puede ser utilizada tanto en granulación por vía húmeda como en compresión directa [Enezian 1972], [Lerk & Bolhuis, 1973], [Lerk et al., 1974], [Lamberson & Raynor, 1976], [Lerk et al., 1979], [Chilamkurti et al., 1982], [Wallace et al., 1983].

Además de las propiedades comentadas, la celulosa microcristalina también presenta ciertas propiedades como lubricante según el tipo que se emplee [Omray & Omray, 1986] y como disgregante, lo cual le convierte en una materia útil en los procesos de compresión.

Aparte de su uso en la industria farmacéutica, la celulosa microcristalina también es empleada en la industria cosmética y alimentaria.

En la tabla 4.2 se muestran las principales aplicaciones de la celulosa microcristalina.

Uso	Concentración (en %)
Adsorbente	20-90
Antiadherente	5-20
Diluyente de cápsulas	20-90
Disgregante de comprimidos	5-15
Diluyente de comprimidos	20-90

Tabla 4.2: Usos de la celulosa microcristalina [Rowe et al., 2009]

g) Descripción

La celulosa microcristalina es una celulosa purificada y parcialmente despolimerizada que se presenta como un polvo blanco, inodoro, insípido, cristalino, compuesto por partículas porosas.

Existe un catálogo comercial importante de granulometrías diferentes y de humedades residuales, a fin de poder escoger aquella celulosa que más se adapte a las necesidades particulares de cada formulación [Hasegawa, 2002], [Kotheri et al., 2002], [Levis & Deasy, 2001], [Wu et al., 2001], [Suzuki & Nakagami, 1999].

2. Etilcelulosa

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Ethylcellulose
- Farmacopea Europea (EP): Ethylcellulosum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Ethylcellulose

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Aquacoat ECD; Aqualon; E462; Ethocel; Surelease.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Ethocel® N22.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Cellulose ethyl ether [9004-57-3]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_{12}H_{23}O_6 - (C_{12}H_{22}O_5)_n - C_{12}H_{23}O_5$;

donde "n" puede variar para proporcionar una amplia variedad de pesos moleculares. La Etilcelulosa (un etil-éter de celulosa) es un polímero de cadena larga de β-anhidroglucosas unidas por enlaces acetal.

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.5 se muestra la estructura química de la Etilcelulosa.

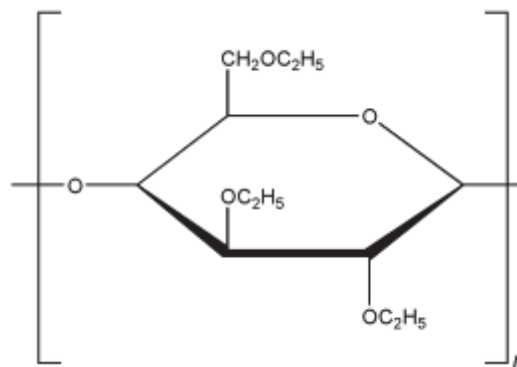


Figura 4.5: Estructura química de la Etilcelulosa

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La etilcelulosa es ampliamente usada en formulaciones farmacéuticas orales y tópicas. El uso principal en las formulaciones orales es como agente de recubrimiento de comprimidos y gránulos [Ozturk et al., 1990], [Narisawa et al., 1994], [Bodmeier & Paeratakul, 1994], [Dressman et al., 1995], [Iyer et al., 1990], [Sarisuta & Sirithunyalug, 1988], [Porter, 1989], [Sadeghi et al., 2001].

Los recubrimientos con etilcelulosa son usados para modificar la liberación del principio activo [Porter, 1989], [Sadeghi et al., 2001], [Goracinova,

1996], [Lin, 1987], enmascarar sabores o mejorar la estabilidad de la formulación.

También pueden fabricarse comprimidos de liberación modificada usando etilcelulosa como excipiente formador de la matriz de liberación [Pollock & Sheskey, 1996], [Klinger et al., 1990], [Katikaneni et al., 1995], [Kulvanich et al., 2002]. La etilcelulosa disuelta en un solvente orgánico puede ser usada para producir películas de recubrimiento insolubles en agua; si se emplean etilcelulosas de alta viscosidad se obtienen películas más fuertes e insolubles.

Las películas de etilcelulosa pueden ser modificadas para alterar su solubilidad [Kent & Rowe, 1978] añadiendo hidroxipropilmetilcelulosa [Rowe, 1986] o un plastificante [Saettone et al., 1995], [Beck & Tomka, 1996], [Celik, 1994]. Algunas marcas comerciales como Aquacoat® o Surelease® permiten crear películas sin usar solventes orgánicos, solo formando dispersiones acuosas.

La liberación del principio activo a través de formas recubiertas con etilcelulosa puede ser controlada por difusión a través de la película de recubrimiento. Por lo general es un proceso lento a menos que se empleen formas con gran área superficial (como pellets o gránulos). Dichas formas son generalmente recubiertas con dispersiones acuosas de etilcelulosa. Este tipo de recubrimiento ha demostrado la capacidad de absorber la presión y por tanto proteger a las formas recubiertas de la rotura durante las fases de compresión [Celik, 1994].

La etilcelulosa de alta viscosidad es usada en la microencapsulación de principios activos [Lin, 1987], [Robinson, 1989], [Lavasani et al., 1997], [Moldenhauer & Nairn, 1992]. La velocidad de liberación de las microcápsulas es función del grosor de la pared y del área superficial. La etilcelulosa es usada también como agente para controlar la liberación de principios activos en aparatos o dispositivos orales [Friedman et al., 1988].

En comprimidos, la etilcelulosa puede ser usada también como aglutinante siendo incorporada o mediante mezclado en seco o mediante granulación húmeda con un solvente como etanol al 95%. Los comprimidos resultantes son duros, con baja friabilidad y con una baja velocidad de disolución.

Aparte de su uso en la industria farmacéutica, la etilcelulosa también es empleada en la industria cosmética y alimentaria

En la tabla 4.3 se muestran las principales aplicaciones de la Etilcelulosa en la industria farmacéutica.

Uso	Concentración (en %)
Microencapsulación	10-20
Recubrimiento de comprimidos para liberación modificada	3-20
Recubrimiento de comprimidos	1-3
Granulación en comprimidos	1-3

Tabla 4.3: Usos de la Etilcelulosa
[Rowe et al., 2009]

g) Descripción

La etilcelulosa es un polvo insípido, de flujo libre, de color variable de blanco a pardo.

4.1.2.3.- Fosfatos cálcicos y derivados

1. Fosfato cálcico dibásico anhidro

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Anhydrous calcium hydrogen phosphate
- Farmacopea Europea (EP): Calcii hydrogenophosphas anhydricus
- Farmacopea EE.UU. (USP): Dibasic calcium phosphate
- Farmacopea Japonesa (JP): Anhydrous dibasic calcium phosphate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: A-TAB; calcium monohydrogen phosphate; calcium orthophosphate; Di-Cafos AN; dicalcium orthophosphate; E341; Emcompress Anhydrous; Fujicalin; phosphoric acid calcium salt (proporción 1:1); secondary calcium phosphate.

En este trabajo se han empleado dos excipientes con esta materia: un fosfato cálcico dibásico anhidro bruto y una marca comercial denominada A-TAB®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Dibasic calcium phosphate [7757-93-9]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: CaHPO_4 ;

Peso: 136.06

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.6 se muestra la estructura química del fosfato cálcico dibásico anhidro.

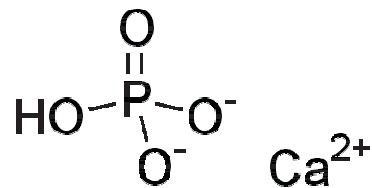


Figura 4.6: Estructura química del fosfato cálcico dibásico anhidro

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El fosfato cálcico dibásico anhidro tiene un doble uso: como excipiente y como fuente de calcio en suplementos alimenticios.

En la industria farmacéutica es usado por las buenas propiedades de compactación y de flujo del material bruto (no tratado) [Fischer, 1992], [Schmidt & Herzog, 1993. Ref. a y b], [Hwang & Peck, 2001], [Schlack et al., 2001].

El mecanismo predominante de deformación del fosfato cálcico dibásico anhidro bruto es una débil fractura que disminuye la sensibilidad a la presión del material, permitiendo su compactación y favoreciendo el escalado de las formulaciones desde el laboratorio a su producción industrial. El fosfato cálcico dibásico anhidro cuando es compactado a altas presiones puede provocar fenómenos de laminaridad y *capping* en los comprimidos, sobre todo cuando el excipiente está presente de forma mayoritaria y se usan punzones de compresión de tipo cóncavo (independiente de la velocidad empleada).

El fosfato cálcico dibásico anhidro es abrasivo y es necesario incluir un lubricante en la fórmula, como por ejemplo estearato magnésico al 1% (p/p) o estearil fumarato sódico al 1% (p/p).

Hay dos tipos de fosfato cálcico dibásico anhidro en función del tamaño de partícula: el molido, que se usa en granulación húmeda o compactación por rodillos; y el “no molido” o bruto, que se emplea normalmente en formulaciones de compresión directa. El uso de fosfato cálcico ha demostrado reducir la contaminación microbiana durante los procesos de compresión directa [Ayorinde et al., 2005].

El fosfato cálcico dibásico anhidro no es higroscópico y es estable a temperatura ambiente (no capta agua para formar el compuesto dihidrato).

El fosfato cálcico dibásico dihidrato presenta incompatibilidades con un alto número de principios activos, de las cuales, muchas de ellas se espera que se presenten también en el fosfato cálcico dibásico anhidro. El fosfato cálcico dibásico anhidro no debe ser usado en formulaciones con antibióticos de la familia de las tetraciclinas [Weiner & Bernstein, 1989].

g) Descripción

El fosfato cálcico dibásico anhidro es un polvo o sólido cristalino blanco, inodoro e insípido.

La superficie del fosfato cálcico dibásico anhidro es alcalina [Schmidt & Herzog, 1993. Ref. a], por lo que no debería ser usado con principios activos sensibles a pH básicos.

2. Fosfato cálcico dibásico dihidrato

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Calcium hydrogen phosphate
- Farmacopea Europea (EP): Calcii hydrogenophosphas dihydricus
- Farmacopea EE.UU. (USP): Dibasic calcium phosphate
- Farmacopea Japonesa (JP): Dibasic calcium phosphate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Calcium hydrogen orthophosphate dihydrate; calcium monohydrogen phosphate dihydrate; Di-Cafos; dicalcium orthophosphate; DI-TAB; E341; Emcompress; phosphoric acid calcium salt (proporción 1 : 1) dihydrate; secondary calcium phosphate.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Emcompress®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Dibasic calcium phosphate dihydrate [7789-77-7]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$;

Peso: 172.09

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.7 se muestra la estructura química del fosfato cálcico dibásico dihidrato.

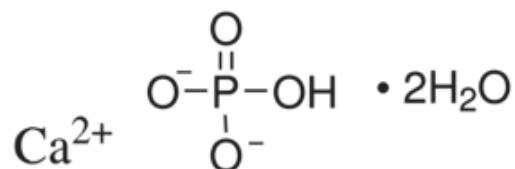


Figura 4.7: Estructura química del fosfato cálcico dibásico dihidrato

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El fosfato cálcico dibásico anhidro, al igual que la forma anhidra, es usado como excipiente y como fuente de calcio en suplementos alimenticios [Lausier et al., 1977], [Carstensen & Ertell, 1990], [Bryan & McCallister, 1992], [Schmidt & Herzog, 1993. Ref. a y b], [Landin et al., 2001. Ref. a, b y b].

En la industria farmacéutica es usado por las buenas propiedades de compactación y de flujo del material bruto (no tratado). El mecanismo predominante de deformación del fosfato cálcico dibásico dihidrato bruto es una débil fractura que disminuye la sensibilidad a la presión del material, permitiendo su compactación y permitiendo un fácil escalado de las formulaciones desde el laboratorio a su producción industrial.

El fosfato cálcico dibásico dihidrato es abrasivo y es necesario emplear un lubricante en la formulación, como por ejemplo estearato magnésico al 1% (p/p) o estearil fumarato sódico al 1% (p/p).

Hay dos tipos de fosfato cálcico dibásico anhidro en función del tamaño del partícula: el molido, que se usa en granulación húmeda o compactación por rodillos; y el no molido o bruto, que se emplea normalmente en formulaciones de compresión directa.

El fosfato cálcico dibásico dihidrato no es higroscópico y es estable a temperatura ambiente. A pesar de ello, bajo ciertas condiciones de temperatura y humedad, puede perder alguna de las moléculas de agua de cristalización a temperaturas por debajo de 100 °C. Esto puede llegar a ser importante en ciertos tipos de acondicionamientos del producto final y en procesos de recubrimiento pelicular acuosos ya que la pérdida del agua de cristalización puede originarse por altas humedades o vapor húmedo cerca de las partículas del fosfato cálcico dibásico dihidrato [Landin et al., 2001. Ref. c].

El fosfato cálcico dibásico dihidrato es usado en pastas de dientes y otras formulaciones dentífricas por sus propiedades abrasivas.

El fosfato cálcico dibásico dihidrato no debe ser usado en formulaciones que contengan tetraciclinas [Weiner & Bernstein, 1989]. Además es

incompatible con indometacina [Eerikäinen et al., 1991], aspirina [Landin et al., 2001. Ref. d], aspartamo [El-Shattaway et al., 1981], ampicilina [El-Shattaway, 1982], cefalexina [El-Shattaway et al., 1982. Ref. a] y eritromicina [El-Shattaway et al., 1982. Ref. b].

La superficie del fosfato cálcico dibásico dihidrato es alcalina, por lo que no debe ser usado con principios activos sensibles a pH alcalinos.

g) Descripción

El fosfato cálcico dibásico anhidro es un polvo o sólido cristalino blanco, inodoro e insípido.

4.1.2.4.- Glucosa y otros azúcares

1. Glucosa anhidra

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Europea (EP): Glucosum anhydricum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Anhydrous dextrose
- Farmacopea Japonesa (JP): Anhydrous glucose

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: anhydrous dextrose; anhydrous D-(+)-glucopyranose; anhydrous glucose; dextrosum anhydricum

El producto utilizado en este trabajo ha sido la glucosa anhidra.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Dextrose anhydrous [50-99-7]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_6H_{12}O_6$;

Peso: 180.16

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.8 se muestra la estructura química de la glucosa anhidra.

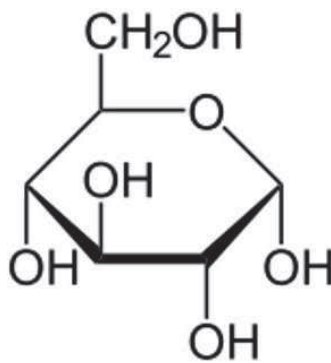


Figura 4.8: Estructura química de la glucosa anhidra

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La glucosa anhidra es ampliamente usada en forma de solución para ajustar la tonicidad de las formulaciones inyectables. También es ampliamente usado como agente endulzante en formulaciones de mal sabor.

En los procesos de granulación húmeda es empleado como diluyente y como aglutinante; en los procesos de compresión directa se emplea como aglutinante, sobre todo en comprimidos masticables.

Los comprimidos formulados con glucosa requieren lubricantes, tienen poca friabilidad y tienen tendencia a endurecerse [DuVall et al., 1965], [Henderson & Bruno, 1970], [Armstrong et al., 1987].

Las moderadas propiedades reductoras de la glucosa pueden ser usadas en comprimidos para mejorar la estabilidad de principios activos sensibles a la oxidación.

La glucosa también es usada de forma terapéutica y es la fuente preferida de hidratos de carbono en la nutrición parenteral.

El calentamiento excesivo de las soluciones de glucosa anhidra puede provocar una reducción del pH y la caramelización [Wing, 1960], [Murty et al., 1977], [Sturgeon et al., 1980], [Durham et al., 1982].

En su forma aldehído, la glucosa anhidra puede reaccionar con aminas, amidas, aminoácidos, péptidos y proteínas, dando una coloración marrón y provocando la descomposición (reacción de Maillard).

De forma aproximada, 1.1 g de glucosa monohidrato equivalen a 1 g de glucosa anhidra.

g) Descripción

La glucosa anhidra es un polvo cristalino blanco, inodoro de sabor dulce.

2. Manitol

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Mannitol
- Farmacopea Europea (EP): Mannitolum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Mannitol
- Farmacopea Japonesa (JP): D-Mannitol

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Cordycepic acid; C*PharmMannidex; E421; manna sugar; d-mannite; mannite; Mannogem; Pearlitol.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Manitol® 60.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro
D-Mannitol [69-65-8]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_6H_{14}O_6$;

Peso: 182.17

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.9 se muestra la estructura química del manitol.

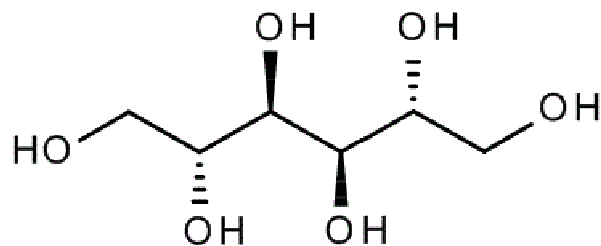


Figura 4.9: Estructura química del manitol

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El manitol es ampliamente usado en formulaciones farmacéuticas y en productos alimentarios. En comprimidos se emplea principalmente como diluyente (10-90% p/p), presentando una ventaja: al no ser higroscópico puede ser usado con principios activos sensibles a la humedad [Allen, 2000], [Yoshinari et al., 2003].

El manitol puede ser usado en procesos de compresión directa [Debord et al., 1987], [Molokhia et al., 1987] en forma de gránulos o en formas secadas por atomización. También puede ser empleado en granulaciones por vía húmeda [Mendes et al., 1978], [Bouffard et al., 2005].

Las granulaciones que contienen manitol tienen la ventaja de ser secadas fácilmente.

El manitol es frecuentemente empleado como excipiente en comprimidos masticables por su sensación de frescor, dulzor y la sensación agradable en la boca [Daoust & Lynch, 1963], [Bouffard et al., 2005].

En preparaciones liofilizadas se emplea manitol (en proporciones entre 20-90% p/p) como excipiente de carga para producir pastillas duras, de aspecto homogéneo que mejoran la imagen del producto dentro del vial, [Pyne et al., 2002], [Cavatur et al., 2002], [Liao et al., 2007]. Para esta función, existe manitol apirógeno.

El manitol se usa también para prevenir el espesamiento en suspensiones acuosas de antiácidos de hidróxido de aluminio.

También se le conocen propiedades como plastificante en cápsulas de gelatina blanda, como componente para la liberación modificada en comprimidos [Parab et al., 1986]. También es usado como diluyente en formas orales de dispersado rápido [Lee et al., 2003], [Seager, 1998].

Terapéuticamente, el manitol es administrado parenteralmente como diurético osmótico, como agente de diagnóstico de la función renal, como coadyuvante del fallo renal agudo, como agente para reducir la presión intracraneal, tratar el edema cerebral y reducir la presión intraocular.

Oralmente, el manitol no es absorbido en el tracto gastrointestinal, por lo que su consumo en grandes cantidades tiene efectos laxantes.

g) Descripción

El manitol, en la naturaleza, se presenta en forma de D-manitol. Éste, es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa e isómero del sorbitol.

El manitol se presenta como un polvo cristalino, blanco, inodoro o gránulos de flujo libre. Tiene un sabor dulce, aproximadamente como la glucosa y proporciona una sensación de frescor en la boca.

A nivel microscópico, se presenta como agujas cuando es cristalizado a partir del alcohol.

El manitol presenta fenómenos de polimorfismo [Bauer et al., 2000].

3. Sorbitol

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Sorbitol
- Farmacopea Europea (EP): Sorbitolum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Sorbitol
- Farmacopea Japonesa (JP): D- Sorbitol

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: C*PharmSorbidex; E420; 1,2,3,4,5,6-hexanehexol; Liponic 70-NC; Liponic 76-NC; Meritol; Neosorb; sorbite; d-sorbitol; Sorbitol Instant; Sorbogem.

En este trabajo se han empleado dos excipientes con esta materia: el Neosorb 100/T, de tamaño de partícula medio 140 μm ; y el Neosorb 60/W de tamaño de partícula medio de 260 μm [Rowe et al., 2009].

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro D-Glucitol [50-70-4]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular
Fórmula: $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$;
Peso: 182.17

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.10 se muestra la estructura química del sorbitol.

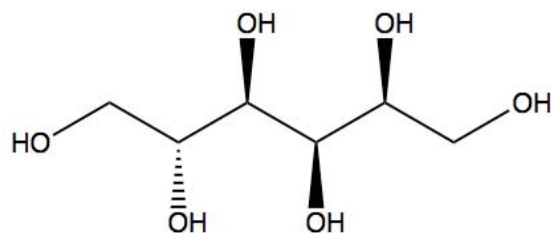


Figura 4.10: Estructura química del sorbitol

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El sorbitol es empleado asiduamente en formulaciones farmacéuticas, así como en productos cosméticos y alimentarios. De forma general, se muestran los diferentes usos del sorbitol en la tabla 4.4.

Uso	Concentración (en %)
Humectante	3-15
Inyecciones Intramusculares	10-25
Control de humedad en comprimidos	3-10
Soluciones orales	20-35
Suspensiones orales	70
Plastificantes de gelatina y celulosa	5-20
Prevención de la cristalización del azúcar en jarabes y elixires	15-30
Sustitutivo de glicerina y propilenglicol	25-90
Aglutinante y diluyente de comprimidos	25-90
Pasta de dientes	20-60
Emulsiones tópicas	2-18

Tabla 4.4: Usos del Sorbitol [Rowe et al., 2009]

El sorbitol es usado como diluyente en comprimidos elaborados tanto por granulación vía húmeda como por compresión directa [Molokhia et al., 1982], [Bolton & Atluri, 1984], [Du Ross, 1984], [Basedow & Möschl, 1986], [Schmidt & Vortisch, 1987].

Es útil en comprimidos masticables por su sabor dulce y sensación de frescor. En cápsulas es usado como plastificante para la gelatina. El sorbitol también es empleado como plastificante en cubiertas peliculares [Krogars et al., 2003], [Cervera et al., 2004].

El sorbitol ha mostrado ser adecuado como vehículo para mejorar la velocidad de disolución in vitro de indometacina [Valizdeh et al., 2004]. En jarabes es efectivo para prevenir la cristalización del azúcar en la zona del tapón. El sorbitol se usa también en preparaciones inyectables [Lindvall & Andersson, 1961] y tópicas.

Terapéuticamente, tiene propiedades como laxante osmótico [Jain et al., 1985], [Brown & Masson, 1990]. También es empleado como marcador para valorar el flujo de sangre en el hígado [Burggraaf et al., 2000].

g) Descripción

El sorbitol se presenta en forma de D-glucitol. Es un alcohol hexahídrico relacionado con la manosa e isómero del manitol.

El sorbitol es un polvo cristalino, inodoro, blanco o casi blanco, dulce e higroscópico. Se han identificado cuatro polimorfos cristalinos y uno amorfo, cada uno con unas propiedades ligeramente diferentes, como por ejemplo el punto de fusión [Du Ross, 1984].

El sorbitol dispone de un amplio catálogo de grados, polimorfos y formas: polvo, gránulos, láminas o pellets (mejores características de compresión). El sorbitol presenta un dulzor equivalente al 50% de la sacarosa.

4.1.2.5.- Lactosa y derivados

1. Lactosa monohidrato

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Lactose monohydrate
- Farmacopea Europea (EP): Lactosum monohydricum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Lactose monohydrate
- Farmacopea Japonesa (JP): Lactose hydrate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: CapsuLac; GranuLac; HMS; Lactochem; lactosum monohydricum; Lactose Monohydrate; NF Lactose; Pharmatose; PrismaLac; Sachelac; SorboLac; SpheroLac; SuperTab 30GR; Tablettose.

En este trabajo se han empleado cuatro excipientes compuestos por esta materia en alguna de sus múltiples variantes:

- Granulac[®] 200 EP D80: Lactosa monohidrato
- Lactosa monohidrato: Lactosa monohidrato cristalina
- Spherolac[®] 100/EP D30: α -lactosa monohidrato
- Tablettose[®] 80 : α -lactosa monohidrato aglomerada

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

O- β -d-Galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -d-glucopyranose monohydrate
[5989-81-1]; [10039-26-6]; [64044-51-5]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$;
Peso: 360.31

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.11 se muestra la estructura química de la lactosa monohidrato.

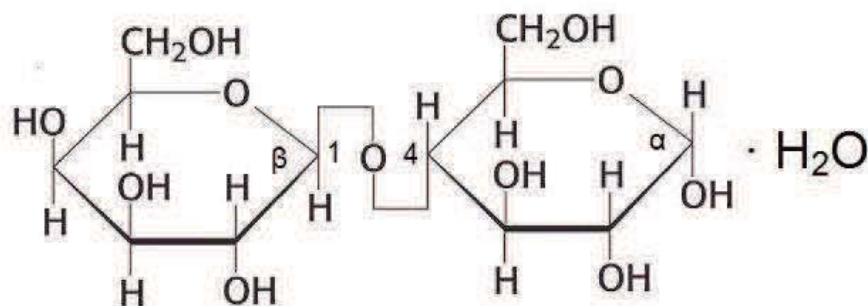


Figura 4.11: Estructura química de la lactosa monohidrato

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La lactosa es ampliamente utilizada como diluyente en comprimidos y cápsulas y de forma más limitada en productos liofilizados y en fórmulas infantiles [Alpar et al., 1970], [Vromans et al., 1987], [Thwaites et al., 1991], [Riepma et al., 1992], [Celik & Okutgen, 1993], [Lerk, 1993], [Otsuka et al., 1993], [Paronen & Behaviour, 1986], [Zuurman et al., 1994].

Hay disponibles comercialmente varios tipos y grados de lactosa que presentan diferentes propiedades físicas tales como diferente distribución de tamaño de partícula o propiedades de flujo. Esto permite poder seleccionar en todo momento el material más adecuado en función del uso deseado. La lactosa con alto contenido en finos es usada en procesos de granulación por vía húmeda de comprimidos o cuando el proceso incluye etapas de molienda, ya que favorece la mezcla de los componentes.

Otro uso de la lactosa es incluirlo en productos liofilizados para aumentar el tamaño de la pastilla final y mejorar la cohesión de la misma. La lactosa es también usada en combinación con la sacarosa (en proporción 1:3) para preparar soluciones para grajeado o recubrimientos con azúcar.

Existen lactosas para compresión directa en forma de α -lactosa monohidrato granulada/aglomerada que contienen pequeñas cantidades de lactosa anhidra. Estas lactosas son usadas para poder obtener comprimidos con bajas cantidades de principio activo.

La reacción de Maillard puede ocurrir entre la lactosa y compuestos con aminas primarias, formando productos con coloración marrón/amarillento [Castello & Mattocks, 1962]. La reacción de Maillard también ha sido comprobada con aminas secundarias. La reacción puede detenerse con la formación del grupo imina, evitándose el desarrollo de la coloración característica [Wirth et al., 1998]. La lactosa es incompatible con aminoácidos, anfetaminas [Blaug & Huang, 1972] y lisinopril [Eyjolfsson, 1998].

g) Descripción

En estado sólido, la lactosa aparece como varias formas isoméricas, dependiendo de las condiciones de cristalización y secado, como por ejemplo: α -lactosa monohidrato, β -lactosa anhidra o α -lactosa anhidra (estas son las formas cristalinas estables naturales).

La lactosa se presenta como un polvo o partículas cristalinas blancas o blancuzcas, inodoras y ligeramente dulces (α -lactosa posee un dulzor aproximado del 20% en relación con la sacarosa, la β -lactosa tiene un dulzor del 40%).

Comercialmente están disponibles una enorme variedad de tipos de lactosas, las cuales presentan variaciones en las propiedades físicas que pueden tener impacto en la formulación [Celik & Okutgen, 1993], [Paronen & Behaviour, 1986], [Zuurman et al., 1994].

Existe también un amplio catálogo de excipientes que contienen lactosa y que tienen como objetivo el uso en procesos de compresión directa: lactosa procesada + almidón – Starlac [Hauschild & Picker-Freyer, 2004]; lactosa + celulosa microcristalina – Microcelac [Michoel et al., 2002]; lactosa y celulosa en polvo – Cellactose [Reimerdes & Aufmuth, 1992], [Casalderrey et al., 2004]; lactosa + povidona+ crospovidona – Ludipress.

2. Lactosa anhidra

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Anhydrous lactose
- Farmacopea Europea (EP): Lactosum anhydricum
- Farmacopea EE.UU. (USP): Anhydrous lactose
- Farmacopea Japonesa (JP): Anhydrous lactose

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Anhydrous 60M; Anhydrous Direct Tableting (DT); Anhydrous DT High Velocity; Anhydrous Impalpable; Lactopress Anhydrous; Lactopress Anhydrous 250; lactosum anhydricum; lattosio; milk sugar; SuperTab 21AN; SuperTab 22AN; saccharum lactis.

El producto utilizado en este trabajo ha sido la Lactosa anhidra.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- β -D-glucopyranose [63-42-3]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_{12}H_{22}O_{11}$;

Peso: 342.30

e) Fórmula Estructural

En las figuras 4.12 y 4.13, se muestran las estructuras químicas de la α -lactosa anhidra y la β -lactosa anhidra

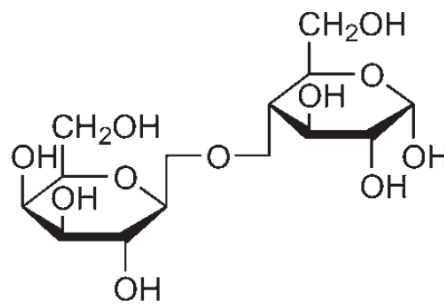


Figura 4.12: Estructura química de la α -lactosa anhidra

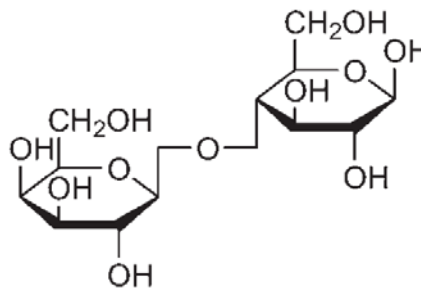


Figura 4.13: Estructura química de la β -lactosa anhidra

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La lactosa anhidra es comúnmente utilizada en procesos de compresión directa y como diluyente y aglutinante de comprimidos y cápsulas. La lactosa anhidra puede ser usada con principios activos sensibles a la humedad debido a su bajo contenido en humedad.

También puede ser usada en formulaciones inyectables intravenosas.

La lactosa anhidra es un azúcar reductor con potencial para interactuar con aminas primarias [Castello & Mattocks, 1962] y secundarias [Wirth et al., 1998], mediante la reacción de Maillard cuando es almacenada bajo condiciones de alta humedad durante largos periodos de tiempo.

La lactosa anhidra ha sido empleada de forma experimental en formulaciones de comprimidos matriciales hidrófilos [Heng et al., 2001] y en formulaciones para inhaladores de polvo seco [Larhib et al., 1999], [Vanderbist et al., 1999].

g) Descripción

La lactosa anhidra se presenta como un polvo o partículas cristalinas blancas o casi blanca. Numerosas marcas comerciales están disponibles, las cuales ofrecen una mezcla de α y β -lactosa anhidra. La composición más habitual suele ser 70-80% de β -lactosa anhidra y 20-30% de α -lactosa anhidra.

La hidratación parcial de la lactosa anhidra aumenta el área superficial específica y reduce las propiedades de flujo, pero no tiene impacto en la capacidad de compactación [Cal et al., 1996].

3. Lactosa secada por atomización (spray-dried)

a) Nombres Compendiales: no posee

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: FlowLac 100; Lactopress Spray-Dried; NF Lactose-316 Fast Flo; NF Lactose-315; Pharmatose DCL 11; Pharmatose DCL 14; Super-Tab Spray-Dried.

El producto utilizado en este trabajo ha sido la Lactosa Fast Flo®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

La lactosa spray-dried es una mezcla de lactosa amorfa, en una proporción 1:1 de α y β -lactosa y O- β -D-galactopyranosyl-(1 \rightarrow 4)- α -D-glucopyranose monohydrate [5989-81-1]; [10039-26-6]; [64044-51-5].

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula (forma amorfa): $C_{12}H_{22}O_{11}$; Peso: 342.30

Fórmula (forma monohidrato): $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$; Peso: 360.31

e) Fórmula Estructural

En las figuras 6.56, 6.57 y 6.58, se muestran las estructuras de la lactosa monohidrato, α -anhidra y β -anhidra respectivamente.

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

La lactosa spray-dried es ampliamente usada como aglutinante, diluyente y coadyuvante del flujo en procesos de compresión directa.

La lactosa spray-dried ha sido uno de los primeros excipientes creados específicamente para compresión directa debido a sus buenas propiedades de flujo [Bhattachar et al., 2004].

La lactosa spray-dried y la lactosa spray-died cristalizada han sido evaluadas para ser empleadas en inhaladores de polvo seco [Kawashima et al., 1998], [Harjunen et al., 2002. Ref. a].

g) Descripción

La lactosa spray-dried se presenta como polvo o partículas cristalinas blancas o casi blancas, inodoro y con un ligero sabor dulce. La lactosa spray-dried para compresión directa está formada generalmente por 80-90% de α -lactosa pura especialmente preparada para tal fin mezclada con 10-20% de lactosa amorfa.

La lactosa spray-dried obtenida a partir de soluciones de etanol puro es de estructura 100% cristalina, por contra, la obtenida a partir de soluciones acuosas, es de tipo 100% amorfa.

El área superficial de la lactosa spray-dried se incrementa en función del contenido de estructura amorfa [Harjunen et al., 2000. Ref. b]

4.1.2.6.- Otros excipientes

1. Carbonato cálcico

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Calcium carbonate
- Farmacopea Europea (EP): Calcii carbonas
- Farmacopea EE.UU. (USP): Calcium carbonate
- Farmacopea Japonesa (JP): Precipitated calcium carbonate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Calcii carbonas; calcium carbonate (1:1); carbonic acid calcium salt (1:1); creta preparada; Destab; E170; MagGran CC; Micromite; Pharma-Carb; precipitated carbonate of lime; precipitated chalk; Vitagran; Vivapress Ca; Witcarb.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Carbonato Cálcico.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Carbonic acid, calcium salt (1:1) [471-34-1]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: CaCO_3 ;

Peso: 100.09

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.14 se muestra la estructura química del carbonato cálcico.

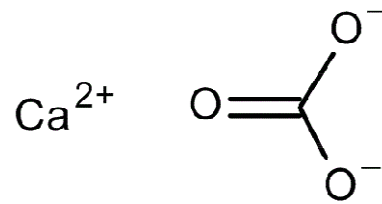


Figura 4.14: Estructura química del carbonato cálcico

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El carbonato cálcico, en su uso como excipiente farmacéutico, es principalmente usado como diluyente en formas sólidas [Bacher et al., 2007], [Gorecki et al., 1989], [Allen, 2000], [Mattsson & Nystrom, 2000], [Serra & Robles, 2003].

También es usado como base en preparaciones dentales [Carmargo et al., 2001], como agente regulador de pH y como coadyuvante de disolución en comprimidos dispersables.

El carbonato cálcico es usado como agente de carga en procesos de recubrimiento con azúcar y como agente opacificante en recubrimientos peliculares en comprimidos.

El carbonato cálcico es usado como aditivo alimentario y, con fines terapéuticos, como antiácido y como suplemento alimentario de calcio.

g) Descripción

El carbonato cálcico se presenta como un polvo blanco o cristales inodoros e insípidos.

Existen marcas comerciales de diluyentes para compresión directa que contienen carbonato cálcico y otros excipientes en su composición, como por ejemplo Barcroft® CS90 (con 10% de almidón); Barcroft® CX50 (con 50% de sorbitol); Barcroft® CZ50 (con 50% de sacarosa); Cal-Carb® 4450 PG (con maltodextrina); Cal-Carb® 4457 y Cal-Carb® 4462 (ambos con almidón de maíz pregelatinizado).

Además, existen dos excipientes comerciales de compresión directa que contienen únicamente carbonato cálcico: Vivapress® Ca 740 y Vivapress® Ca 800.

2. Fosfato magnésico dibásico

a) Nombres Compendiales: no está incluido en las principales farmacopeas

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: no disponible.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Fosfato magnésico dibásico.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro
Magnesio fosfato dibásico [7757-86-0]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular
Fórmula: MgHPO_4 ;
Peso: 120.28

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.15 se muestra la estructura química del fosfato magnésico dibásico.

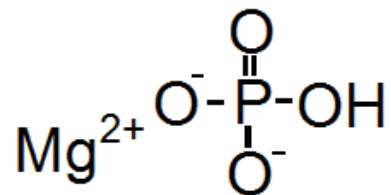


Figura 4.15: Estructura química del fosfato magnésico dibásico

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El fosfato de magnesio es utilizado como un emulsificante. También incrementa la actividad de agentes antioxidantes. Previene la formación de grumos en los productos en polvo.

El fosfato de magnesio es usado como sal de magnesio en los alimentos funcionales y los suplementos alimenticios. De forma terapéutica el magnesio ayuda a fijar el calcio y el fósforo en los huesos y dientes y previene los cálculos renales ya que moviliza al calcio. Los suplementos de magnesio están disponibles en varias formas, entre ellos, en forma de comprimidos efervescentes.

g) Descripción

El fosfato magnésico dibásico se presenta como un polvo cristalino blanco altamente insoluble en agua.

En la tabla 4.5 se muestra un resumen de las de las materias caracterizadas en este trabajo y los lotes empleados de cada una de ellas.

PRINCIPIO ACTIVO	COMPOSICIÓN	FABRICANTE	LOTE	
Almotriptán	Almotriptán malato	Ranke S.A. / España	Z005	
EXCIPIENTE	COMPOSICIÓN	FABRICANTE / PROVEEDOR	FAMILIA QUÍMICA	LOTE
Almidón de maíz	Almidón de maíz	Quimidroga/ España	Almidón y derivados	08538400
Starch 1500®	Almidón pregelatinizado	Colorcon/ España		08063702
Avicel PH® 102	Celulosa microcristalina	FMC Corp/ EEUU	Celulosa y derivados	54104900
Ethocel® N22	Etilcelulosa	Dow Chemical Co/ EEUU		54128400
A-TAB®	Fosfato cálcico dibásico anhidro	Rhodia pharma/ EEUU	Fosfatos cálcicos y derivados	53478100
Emcompress®	Fosfato cálcico dibásico dihidrato	JRS Pharma/ Reino Unido		10076000
Fosfato cálcico dibásico anhidro	Fosfato cálcico dibásico anhidro	Kirsch Pharma / Alemania		54163700
Glucosa anhidra	Glucosa anhidra	Roquette/Francia	Glucosa y otros azúres	18070600
Manitol® 60	Manitol	Roquette/Francia		54178300
Neosorb® 100/T	Sorbitol	Roquette/Francia		11092000
Neosorb® 60/W	Sorbitol	Roquette/Francia		10921000
Granulac® 200 EP D80	Lactosa monohidrato	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH/ Alemania	Lactosa y derivados	10123000
Lactosa anhidra	Lactosa anhidra	Quimidroga/ España		53974700
Lactose fast flo®	Lactosa secada por atomización (spray-dried)	Foremost / EEUU		18111500
Lactosa monohidrato	Lactosa monohidrato cristalina	Quimidroga/ España		10048000
Spherolac® 100/EP D30	α-lactosa monohidrato	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH/ Alemania		10289000
Tablettose® 80	α-lactosa monohidrato aglomerada	Molkerei Meggle Wasserburg GmbH/ Alemania		10699000
Carbonato cálcico	Carbonato cálcico	Quimidroga/ España	Otros	10512000
Fosfato magnésico dibásico	Fosfato magnésico dibásico	Quimivita/ España		08758603

Tabla 4.5: Materias caracterizadas durante este trabajo

4.1.2.7.- Excipientes empleados para la fabricación de lotes piloto [Rowe et al., 2009]

1. Glicolato de almidón sódico

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Sodium Starch Glycolate
- Farmacopea Europea (EP): Sodium Starch Glycolate
- Farmacopea EE.UU. (USP): Sodium Starch Glycolate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Carboxymethyl starch, sodium salt; carboxymethylamylum natricum; Explosol; Explotab; Glycolys; Primojel; starch carboxymethyl ether, sodium salt; Tablo; Vivastar P.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Primojel®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

Sodium carboxymethyl starch [9063-38-1]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: La USP 32 y el NF 27 [USP 32, 2009] indican que el Glicolato de Almidón sódico es la sal sódica de un carboximetil-éter del almidón. La Farmacopea Europea 7.0 [Ph.Eur. 7.0, 2011] describe tres tipos de material. Los tipos A y B son la sal sódica parcialmente reticulada de O-carboximetilado del almidón de patata. El tipo C es la sal sódica del almidón parcialmente O-carboximetilado, que es reticulado mediante deshidratación física. Los tipos A, B y C se diferencian por el pH, sodio y el contenido en cloruro sódico.

Las monografías de Ph. Eur. 7.0 y de USP 32 NF27 se han armonizado para el tipo A y variantes del tipo B.

El glicolato de almidón sódico se puede definir en función del grado de sustitución y de reticulación.

Peso: $5 \times 10^5 - 1 \times 10^6$

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.16 se muestra la estructura química del glicolato de almidón sódico.

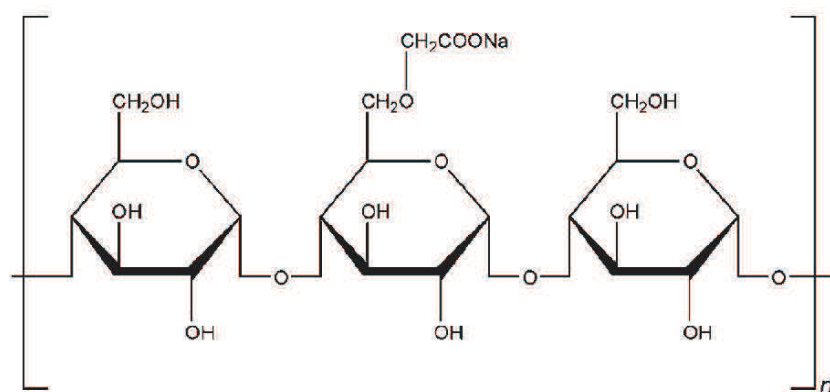


Figura 4.16: Estructura química del glicolato de almidón sódico

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El glicolato de almidón sódico es muy utilizado en la industria farmacéutica en formulaciones orales como disgregante en cápsulas [Newton & Razzo, 1975], [Stewart et al., 1979], [Chowhan & Chi, 1986. Ref. a], [Botzolakis & Augsburger, 1988], [Hannula et al., 1989], [Marvola et al., 1989], y en formulaciones de comprimidos [Khan & Rooke, 1976], [Rubinstein & Price, 1977], [Caramella et al., 1978], [Gebre et al., 1996]. Es habitualmente utilizado en comprimidos fabricados por compresión directa [Cid & Jaminet, 1971], [Gordon & Chowhan, 1987], [Cordoba-Diaz et al., 2000] o por granulación vía húmeda [Sekulovic et al., 1986], [Bolhius et al., 1997], [Gordon et al., 1993].

La concentración empleada generalmente en una formulación está entre el 2% y el 8%, con la concentración óptima cerca del 4%, aunque en muchos casos el 2% sea suficiente. El mecanismo de la disgregación ocurre por la absorción rápida del agua seguida por un enorme y rápido hinchamiento del disgregante [Khan & Rhodes, 1975. Ref. a y b], [Wan & Prasad, 1989], [Thibert & Hancock, 1996].

Aunque la eficacia de muchos disgregantes se vea afectada por la presencia de excipientes hidrofóbicos como los lubricantes, la eficacia disgregante del glicolato de almidón sódico no se ve afectada en ese caso. El aumento de la presión de la compresión del comprimido no parece tener efecto negativo sobre el tiempo de disgregación [Gebre et al., 1996], [Cid & Jaminet, 1971], [Gordon & Chowhan, 1987]. El glicolato de almidón sódico ha sido investigado para su uso como viscosizante en suspensiones [Danckwerts et al., 2003].

El glicolato de almidón sódico es incompatible con el ácido ascórbico [Botha et al., 1987] e interacciona con antibióticos de la familia de los glicopéptidos [Claudius & Neau, 1996], [Claudius & Neau, 1998].

Las propiedades físicas del glicolato de almidón sódico y su efectividad como disgregante, están condicionadas por el grado de reticulación, el grado de carboximetilación y la pureza [Rudnic et al., 1985], [Bolhuis et al., 1984].

g) Descripción

El glicolato de almidón sódico es un polvo que va de blanco a casi blanco, de flujo libre y altamente higroscópico. La Ph. Eur. 7.0 [Ph. Eur. 7.0, 2011] detalla las partículas, al ser revisadas al microscopio, como gránulos, láminas irregulares o formas ovoides. Los gránulos pueden presentar pequeños aglomerados o agregados.

2. Estearil fumarato sódico

a) Nombres Compendiales:

- Farmacopea Británica (BP): Sodium Stearyl Fumarate
- Farmacopea Europea (EP): Sodium Stearyl Fumarate
- Farmacopea EE.UU. (USP): Sodium Stearyl Fumarate

b) Sinónimos y/o nombres comerciales por los que también es conocido: Fumaric acid, octadecyl ester, sodium salt; natrii stearyl fumaras; Pruv; sodium monostearyl fumarate.

El producto utilizado en este trabajo ha sido el Pruv®.

c) Nombre Químico y Número CAS de Registro

2-Butenedioic acid, onooctadecyl ester, sodium salt [4070-80-8]

d) Fórmula Empírica y Peso Molecular

Fórmula: $C_{22}H_{39}NaO_4$;

Peso: 390.5

e) Fórmula Estructural

En la figura 4.17 se muestra la estructura química del estearil fumarato sódico.

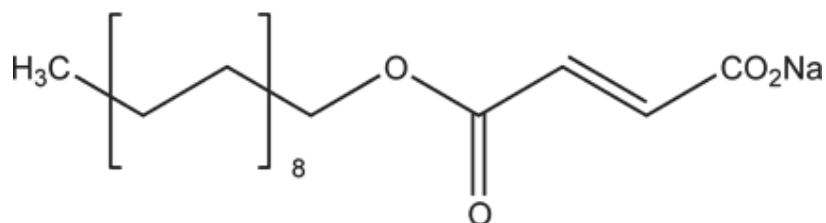


Figura 4.17: Estructura química del estearil fumarato sódico

f) Aplicaciones en Formulación Farmacéutica

El estearil fumarato sódico es usado como lubricante en cápsulas y comprimidos a concentraciones de 0.5-2.0% p/p [Surén, 1971], [Hölzer & Sjögren, 1979], [Hölzer & Sjögren, 1981], [Saleh & Aboutaleb, 1984], [Chowhan & Chi, 1986. Ref. b], [Shah et al., 1986], [Davies et al., 1987], [Mu et al., 1996], [Michoel et al., 2002]. También es empleado en algunos productos alimenticios.

El estearil fumarato sódico es incompatible con acetato de clorhexidina [Personen et al., 1995].

El estearil fumarato sódico es menos hidrofóbico que el estearato magnésico o el ácido esteárico y tiene menos efecto retardante en la velocidad de disolución de los comprimidos que el estearato magnésico.

g) Descripción

El estearil fumarato sódico es un polvo blanco, fino, con aglomerados o partículas circulares planas.

4.2.- MÉTODOS

4.2.1.- Planteamiento metodológico para la consecución de objetivos

Se pretende sustituir la tecnología de granulación por vía húmeda (tecnología clásica de fabricación de comprimidos en la industria farmacéutica) por un proceso de elaboración basado en la compresión directa de los componentes. En este caso, se va a pasar de la granulación en un granulador de palas y posterior secado mediante un equipo de lecho fluido, al mezclado directo del principio activo y los excipientes que componen la fórmula y su posterior compresión.

De forma general, las fases a desarrollar durante este trabajo van a incluir:

- Estudio retrospectivo de los aspectos de calidad relevantes de la fórmula actualmente comercializada.
- Aplicación de la metodología SeDeM para el estudio de componentes y obtención de fórmulas viables para ser elaboradas a escala piloto.
- Caracterización de dichas fórmulas mediante los ensayos correspondientes.

4.2.1.1.- Estudio retrospectivo de la fórmula comercializada

El proceso actual de fabricación de Almogran® (Almotriptán 12.5 mg) obtiene como producto final, comprimidos recubiertos peliculares.

El proceso de fabricación puede definirse, desde un punto de vista tecnológico, como un proceso de compresión a partir de un granulado obtenido por vía húmeda acuosa, seguido de un proceso de recubrimiento y serigrafiado sobre dichos comprimidos.

El proceso comienza con el mezclado de la fase interna, compuesta por el principio activo junto con 2 excipientes (uno actúa como diluyente y el otro como disgregante intragranular).

Una vez mezclada la fase interna, se transfiere la mezcla resultante a un equipo granulador Fielder PMA 300 y es humectada con una solución formada por un aglutinante y agua. La masa resultante es forzada a pasar por un tamiz de tamaño definido. A continuación transferida y secada en un secador de tipo lecho fluido Fielder-Aeromatic. Cuando se considera seca, es forzada a pasar por un molino tipo Quadro Comil que dará el tamaño de partícula definitivo al granulado. El granulado obtenido es mezclado junto con la fase externa (dos excipientes de tipo lubricante y uno de tipo disgregante). Esta mezcla final será la mezcla pulverulenta que será empleada para la compresión en una máquina de comprimir rotatoria de tipo Fette 3000. Una vez obtenidos los comprimidos (núcleos), son sometidos a un proceso de recubrimiento pelicular en un equipo

de recubrir tipo Glatt y posteriormente serigrafiados con un anagrama y acondicionados en blíster.

A partir de esta descripción del proceso actual de fabricación, se ha centrado el estudio en las operaciones de granulación por vía húmeda y obtención de la mezcla final, al considerarse estos pasos como críticos para las posteriores etapas de compresión y recubrimiento. La obtención de una buena mezcla y posterior granulado se considera crítica para los atributos de calidad del producto final. El granulado final se comprime en una máquina Fette, la cual tiene una Capacidad de proceso (C_p) superior a 2.5 (equivalente a $\pm 6\sigma$) [Lucas, 2002] [Cariño, 2002], por lo que la variabilidad que aporta al proceso global es casi nula, descartándose por tanto su incursión en el estudio por no ser un punto de posible variabilidad.

Las fases de recubrimiento y de serigrafiado, por definición, son críticas para los atributos de producto final, ya que aportan humedad y calor a los comprimidos, si bien, por orden lógico de estudio y porque estas fases a su vez dependen de las características del granulado y de los comprimidos obtenidos, se descartan en esta primera fase del estudio, el cual se ha planteado según el orden de las etapas de fabricación.

En la figura 4.18 se muestra un esquema sinóptico del proceso de fabricación de los comprimidos recubiertos de Almogran® 12.5 mg, remarcando las etapas del proceso incluidas en este trabajo.

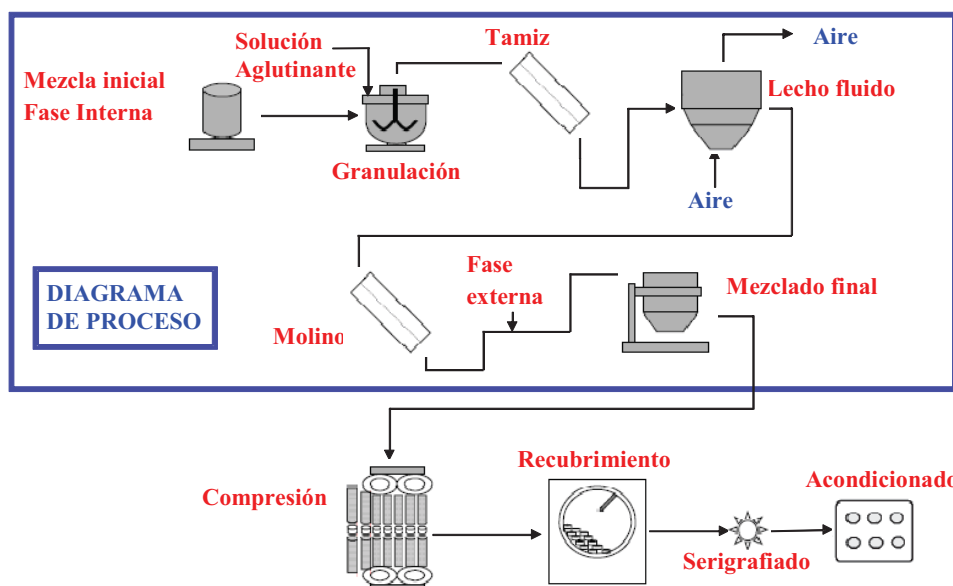


Figura 4.18: Diagrama de proceso de fabricación de Almogran® 12.5 mg y detalle de las fases de proceso estudiadas

4.2.1.2.- Obtención de una fórmula industrializable

Dado que la intención es rediseñar una fórmula industrial que actualmente se está explotando por su propietario (basado en una tecnología determinada), el resultado obtenido ha de proporcionar una fórmula que también permita su explotación industrial plenamente (empleando además, otro tipo de tecnología durante el proceso de fabricación).

Para el proceso de rediseñar la fórmula actual, se va a emplear una herramienta de preformulación que permite optimizar los tiempos y recursos a emplear: **el diagrama SeDeM**.

Mediante la aplicación de la metodología del diagrama SeDeM, se pretende obtener, tras una serie de pruebas experimentales y los posteriores cálculos asociados, varias posibles fórmulas de compresión directa viables industrialmente.

De entre todas ellas, se van a seleccionar aquellas cuyos indicadores y parámetros, permitan las mejores condiciones para ser empleadas industrialmente. Con cada una de esas fórmulas, se van a realizar tres lotes piloto para verificar la idoneidad de las fórmulas diseñadas, realizando controles tanto de parámetros de proceso como de producto final.

4.2.1.2.1.- Aplicación del sistema de experto SeDeM para la reformulación de comprimidos

Para completar los estudios de preformulación planteados en esta tesis doctoral, se va a emplear el sistema de experto denominado SeDeM. Dicho sistema es una aplicación informática de tipo básica (basada en hojas de cálculo de complejidad intermedia).

En este caso, el sistema de experto al que se ha recurrido, se encuentra dentro del tipo “basados en reglas previamente establecidas”, ya que son capaces de inferir probables consecuencias y/o resultados a partir de los datos que alimentan el sistema.

La metodología del sistema de experto SeDeM está desarrollada con la finalidad de caracterizar las sustancias sólidas, durante los estudios de preformulación galénicos, para determinar su viabilidad a ser procesadas mediante compresión directa [Suñé Negre et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé Negre et al., 2008], [García et al., 2010], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. a], [Aguilar et al., 2014], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. b], [Suñé Negre, 2012], [Suñé Negre et al., 2013].

El sistema SeDeM se basa en determinar el perfil de las sustancias pulverulentas, sean principios activos, excipientes o mezclas de principio activo más excipiente, valorando una serie de propiedades físicas inherentes a cada materia, que están estrechamente relacionadas con su comportamiento reológico y su disposición para ser empleados en compresión directa. Esta disposición orientará acerca de la mayor o menor capacidad que tiene la sustancia para ser comprimida. El sistema SeDeM está basado en el cálculo de 5 Factores de Incidencia. Dichos cálculos se obtienen a partir de 12 parámetros de las sustancias que se valoran, a partir de los correspondientes 12 ensayos [Suñé et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé et al., 2008].

Los parámetros incluidos dentro del sistema SeDeM, cumplen dos simples criterios [Suñé et al., 2005]:

- A) Ser significativos y con relevancia e impacto en la tecnología de compresión
- B) Ser fáciles de determinar, tanto por los cálculos como por la metodología experimental a emplear.

El sistema SeDeM permite tomar decisiones a la hora de diseñar formulaciones para compresión directa, basadas en el conocimiento científico y experimental [Aguilar, 2010], adecuándose por tanto a las últimas tendencias y requerimientos de las guías ICH acerca de desarrollo de nuevos productos y toma de decisiones basadas en datos [ICH Q8, 2009], [ICH Q9, 2005].

El sistema SeDeM puede representarse gráficamente en forma del llamado Diagrama SeDeM. Los resultados de cada una de los 12 parámetros caracterizados, son transformados (mediante un factor de conversión específico para cada parámetro) en un valor dentro de la escala 0-10 para poder ser representado gráficamente. El resultado de dicha conversión, es empleado como valor de las aristas en la representación gráfica, cuyo resultado es una forma poligonal de 12 caras inscrita en una circunferencia, que ocupará una mayor superficie cuanto más idóneas sean las características de compresibilidad de la materia en cuestión (principio activo, excipiente o mezclas de sólidos).

De esta forma, se obtiene una figura característica del producto en estudio que conjuntamente con los factores e índices calculados, permite valorar de forma objetiva la idoneidad de cada materia para ser empleada en formas farmacéuticas de compresión directa, así como sus deficiencias o parámetros a mejorar, corregir o paliar. A modo de ejemplo, se muestran dos representaciones de excipientes: Aquasorb® A500 (figura 4.19) y Pharmaburst® C1 (figura 4.20) y la plantilla para la representación del diagrama SeDeM (ver figura 4.21).

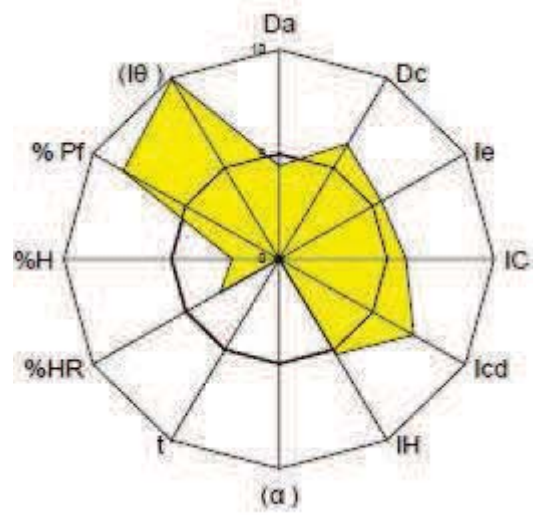


Figura 4.19: Diagrama SeDeM de Aquasorb® A500 [Aguilar, 2010].

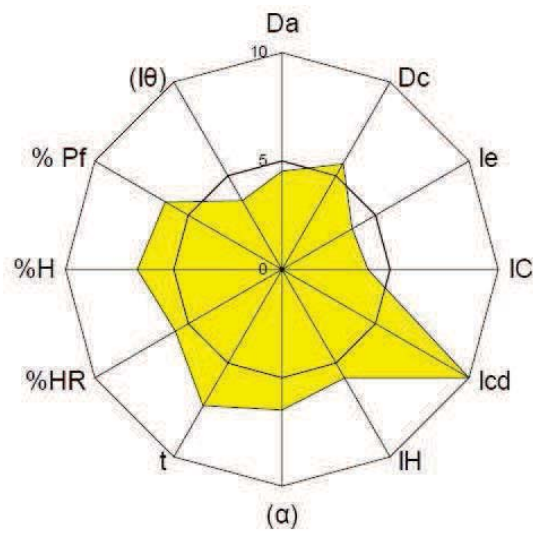


Figura 4.20: Diagrama SeDeM de Pharmaburst® C1 [Aguilar, 2010].

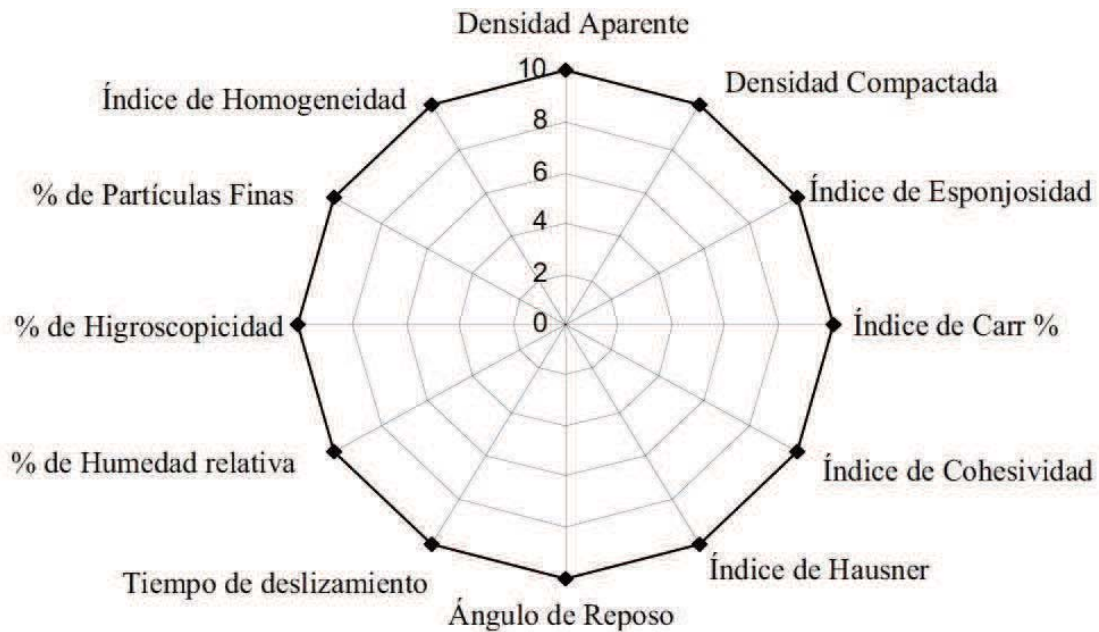


Figura 4.21: Plantilla para representar el Diagrama SeDeM [Suñé Negre et al., 2005], [Viscasillas, 2008].

Para usar correctamente y obtener la máxima prestación del sistema SeDeM, es necesario desarrollar las siguientes etapas:

- 1) Analizar las propiedades del principio activo incluidas en el sistema SeDeM.
- 2) Comprobar frente a la base de datos de excipientes (que previamente ya están caracterizados según el sistema SeDeM) cuales son los mejores excipientes para paliar las deficiencias del principio activo.
- 3) Calcular la cantidad en la que deben mezclarse el(los) excipiente(s) seleccionado(s) con el principio activo para obtener una mezcla con buena capacidad teórica de compresión, mediante la fórmula establecida por el sistema de experto SeDeM [Suñé Negre et al., 2008].
- 4) Analizar las propiedades de la mezcla resultante del punto anterior. Si se demuestra experimentalmente que las propiedades de compresión son adecuadas en la mezcla realizada, ésta puede ser empleada para realizar pruebas piloto o pruebas de laboratorio de compresión directa.
- 5) Para finalizar el desarrollo, realizar los ensayos pertinentes de control de calidad para verificar las propiedades de los comprimidos elaborados.

De acuerdo con el sistema experto SeDeM una sustancia pulverulenta (simple o mezcla) es idónea para ser utilizada por compresión directa si el índice de buena compresibilidad es igual o superior a 5 [Suñé et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé et al., 2008], [García et al., 2010], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. a], [Aguilar et al., 2014], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. b], [Suñé Negre, 2012], [Suñé Negre et al., 2013].

4.2.1.2.2.- Parámetros de caracterización de las sustancias pulverulentas

Los parámetros de caracterización de los sólidos pulverulentos incluidos en el sistema SeDeM son ensayos básicos de caracterización galénica. La mayor parte de las veces están recogidos de forma compendial en alguna de las farmacopeas de mayor impacto (como por ejemplo la Farmacopea Europea – Ph. Eur. o EP– o la Farmacopea de Estados Unidos –USP–). Estos parámetros son los siguientes:

1) Densidad aparente (D_a). Volumen ocupado por un polvo sin compactar. Ensayo: Pesar 100 gramos del polvo, verterlos en una probeta y medir el volumen ocupado por dicho polvo acorde a lo indicado en la monografía de Farmacopea Europea 2.9.15. [Ph.Eur. 7.0, 2011].

2) Densidad compactada (D_c). Volumen ocupado por un polvo tras ser compactado en unas condiciones definidas. Ensayo: Medir el volumen ocupado por el mismo polvo tras efectuar sobre la muestra 2500 golpes en un voluminómetro acorde a lo descrito en la monografía de Farmacopea Europea 2.9.15. [Ph.Eur. 7.0, 2011].

3) Índice de esponjosidad (I_e). Porosidad intraparticular de una mezcla pulverulenta [Font, 1962]. Ensayo: calcular empleando la fórmula:

$$I_e = (D_c - D_a) / (D_c \times D_a)$$

4) Índice de Carr (I_C). Indicador de la capacidad de compresión de un polvo. Ensayo: Calcular en %, a partir de la siguiente ecuación:

$$I_C = [(D_c - D_a) / D_c] \times 100$$

5) Índice de cohesividad (I_{cd}). Indicador de la capacidad de compresión de un polvo y de la estabilidad de la forma compactada. Ensayo: Comprimir directamente la sustancia a estudiar, por lo cual se utiliza una máquina de comprimir excéntrica, como se recomienda en el sistema SeDeM [Suñé et al., 2005]. El ensayo consiste en obtener cinco comprimidos de 1 gramo de peso final, oblongos, de 19 x 10 mm aplicando la máxima fuerza. Se determina la dureza (resistencia a la rotura) expresada en Newtons.

Si el polvo no permite obtener estos comprimidos, se añade al polvo un 3.5% de una mezcla estandarizada de lubricantes formada por:

- Talco: 2.36%
- Aerosil® 200: 0.14%
- Estearato magnésico: 1.00%

6) Índice de Hausner (I_H). Indicador de la capacidad de fluidez y deslizamiento de un polvo. Método simple y rápido para predecir las propiedades de flujo de un polvo [Wallace et al., 1983]. Ensayo: Calcular el valor a partir de:

$$I_H = D_c / D_a$$

7) Ángulo de reposo (α). Ángulo formado por el cono obtenido con un producto, cuando cae desde un embudo ubicado a una altura definida. Indica las propiedades de flujo de un polvo. Ensayo: Situar un embudo de 9.5 cm de altura, con 7.2 cm de diámetro de la boca superior y 1.8 cm de diámetro de la boca inferior en un soporte y situarlos a 20 cm de la superficie de ensayo. Colocar en dicha superficie un papel milimetrado en la que están marcadas dos líneas perpendiculares que se cruzan en el centro. Situar la intersección justo debajo de la boca inferior del embudo. Tapar la boca inferior del embudo y llenar con el polvo a estudiar hasta enrasar con la boca superior. Destapar la boca inferior para permitir que el polvo salga del embudo y se deposite sobre el papel. Medir con un pie de rey los cuatros radios de la base del cono formado y calcular el valor medio del radio (r). Medir la altura del cono (h). Calcular el valor de la tangente del ángulo del cono formado y a partir de él, el valor del ángulo usando la fórmula acorde a lo descrito en la monografía de Farmacopea Europea 2.9.36. [Ph. Eur. 7.0, 2011]:

$$\text{tg}(\alpha) = h / r$$

8) Tiempo de deslizamiento (t''). Tiempo que tarda una masa definida de polvo en desplazarse. El tiempo o velocidad de deslizamiento sólo es útil con materiales de flujo libre [Dahlinder et al., 1982].

Ensayo: Se toma una cantidad de polvo de 100 gramos (en caso de polvos de poca densidad, hasta llenar completamente el embudo), se llena un embudo de dimensiones definidas que tiene tapada la boca inferior. Cuando se destapa la boca inferior, se cronometra el tiempo que tarda todo el polvo en pasar del embudo a la superficie. El tiempo se expresa en segundos y décimas de segundo. El tiempo obtenido es el resultado de la media de tres determinaciones acorde a lo descrito en la monografía de Farmacopea Europea 2.9.16. [Ph.Eur. 7.0, 2011].

En caso de que el polvo no fluya, se le da un valor de ∞ segundos (valores por encima de 20 segundos, dan un valor de 0 para ese parámetro).

9) Humedad Relativa (%HR). Estudio de la cantidad de agua remanente que tiene el polvo. Ayuda a evaluar la capacidad de deslizamiento del producto (lubricación o no apelmazamiento por un exceso de humedad) así como la estabilidad del mismo. También puede indicar futuros problemas a la hora de comprimir por tener demasiada humedad o demasiado poca. Ensayo: Efectuar la determinación de la humedad aplicando el ensayo de pérdida de masa por desecación en estufa a $105 \text{ }^\circ\text{C} \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$ hasta peso constante acorde a lo descrito en la monografía de Farmacopea Europea 2.2.32. [Ph.Eur. 7.0, 2011].

10) Higroscopicidad (%H). Estudio de la capacidad del polvo para captar el agua del ambiente. Ensayo: Determinar el aumento de peso de la muestra

tras ser mantenida en humectador con unas condiciones de $76\% \pm 2\%$ de Humedad Relativa y $22\text{ }^\circ\text{C} \pm 2\text{ }^\circ\text{C}$ de temperatura durante 24 horas.

11) Determinación del porcentaje de partículas $< 50\text{ }\mu\text{m}$ (%Pf). El alto contenido en finos (partículas $< 50\text{ }\mu\text{m}$) va a afectar negativamente a la capacidad de compresión así como a la fluidez del polvo. Ensayo: a partir de 10 gramos, determinar el % de partículas del polvo que pasan por el tamiz de $50\text{ }\mu\text{m}$ de luz, mientras son sometidas a vibración durante 10 min acorde a lo descrito en la monografía de Farmacopea Europea 2.9.12. [Ph.Eur. 7.0, 2011].

12) Índice de homogeneidad ($I\theta$). Estudio de la homogeneidad del tamaño de partícula de un polvo en los intervalos considerados. Ensayo: Se someten la escala de tamices con vibración durante 10 min, 100 gramos de polvo. Los tamices utilizados son los de $355\text{ }\mu\text{m}$, $212\text{ }\mu\text{m}$, $100\text{ }\mu\text{m}$, $50\text{ }\mu\text{m}$ de luz, colocados en orden decreciente. A partir de los datos experimentales obtenidos se calcula el Índice de homogeneidad mediante la siguiente ecuación:

$$I\theta = \frac{F_m}{100 + (d_m - d_{m-1}) \cdot F_{m-1} + (d_{m+1} - d_m) \cdot F_{m+1} + \dots + (d_m - d_{m-n}) \cdot F_{m-n} + (d_{m+n} - d_m) \cdot F_{m+n}}$$

Donde:

F_m : % de partículas comprendidas en el intervalo mayoritario

F_{m-1} : % de partículas comprendidas en el intervalo inmediato inferior al mayoritario

F_{m+1} : % de partículas comprendidas en el intervalo inmediato superior al mayoritario

N : n° de orden de la fracción considerada dentro de una serie respecto a la mayoritaria

d_m : diámetro promedio de las partículas de la fracción mayoritaria

d_{m-1} : diámetro promedio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato inferior al mayoritario

d_{m+1} : diámetro promedio de las partículas de la fracción del intervalo inmediato superior al mayoritario

Los valores numéricos obtenidos durante los ensayos de las diferentes propiedades estudiadas han de ser convertidos a una escala de 0 a 10 que permita su posterior representación gráfica empleando el diagrama SeDeM. La correspondencia de los valores de las propiedades y la escala se calcula teniendo en cuenta los valores límite de dichas propiedades y aplicando un factor de conversión [Suñé Negre et al., 2005], [Suñé Negre et al., 2011].

En la tabla 4.6 se muestra un resumen de los parámetros de caracterización, con sus valores límite y los factores de conversión de los valores para obtener el valor del radio que se usará en el diagrama SeDeM.

PARÁMETRO	VALOR LÍMITE (v)	RADIO (r)	FACTOR DE CONVERSIÓN
Densidad aparente sin compactar	0-1	0-10	10·v
Densidad aparente compactada	0-1	0-10	10·v
Índice de esponjosidad	0-1.2	0-10	10·v / 1.2
Índice de Carr	0-50	0-10	v / 5
Índice de cohesividad	0-200	0-10	v / 20
Índice de Hausner	1-3	10-0	5(3-v) NOTA1
Ángulo de reposo	50-0	0-10	10-(v / 5)
Tiempo de deslizamiento	20-0	0-10	10-(v / 2)
Humedad relativa	0-10	10-0	10-v
Higroscopicidad	20-0	0-10	10-(v / 2)
Partículas < 50 µm	50-0	0-10	10-(v / 5)
Índice de homogeneidad	0-2 x 10 ⁻²	0-10	500·v

Tabla 4.6: Factores de conversión para obtener el valor de los radios (r) del diagrama SeDeM [Suñé Negre et al., 2011], [Saurí et al., 2014]. NOTA 1: Se muestra la versión simplificada de la ecuación $(30-10v)/2$.

4.2.1.2.3.- Factores de incidencia de las sustancias pulverulentas

Cada una de los parámetros de los sólidos estudiados en el sistema SeDeM tiene impacto en alguno(s) de los factores de incidencia que definen la capacidad para ser empleados en compresión directa.

Los factores de incidencia considerados por el método SeDeM con impacto en la capacidad de compresión directa y los parámetros de caracterización que intervienen son [Suñé Negre et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé Negre et al., 2008], [García et al., 2010], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. a], [Aguilar et al., 2014], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. b], [Suñé Negre, 2012], [Suñé Negre et al., 2013]:

a) Factor de incidencia dimensional: indican capacidad de apilamiento y su incidencia en las dimensiones del comprimido que además sirven como base de cálculo de posteriores índices matemáticos relacionados con la capacidad de compresión. Se calcula como la media aritmética de los valores de radio para las propiedades:

- Densidad aparente sin compactar (Da).
- Densidad aparente compactada (Dc).

b) Factor de incidencia de compresibilidad: aporta información acerca de la capacidad del polvo para ser comprimido y mantener la forma. Su valor es promedio de los valores de radio de las siguientes propiedades:

- Índice de esponjosidad (Ie).
- índice de Carr (IC).
- índice de cohesividad (Icd).

c) Factor de incidencia de deslizamiento/fluidez: incidencia en la fluidez y la capacidad de flujo del polvo a comprimir. Se determina mediante la media aritmética de las propiedades:

- Índice de Hausner (IH).
- Ángulo de reposo (α).
- Tiempo de deslizamiento (t'').

d) Factor de incidencia de lubricación/estabilidad: Orienta acerca de la relación de la sustancia pulverulenta y la humedad (cantidad residual y capacidad de captación) y su influencia en la capacidad de deslizamiento del polvo (lubricación) y en su capacidad de compactación. Se calcula como promedio de los valores de los radios de:

- Humedad relativa (%HR).
- Higroscopicidad (%H).

e) Factor de incidencia de lubricación / dosificación: aporta información acerca de la distribución del tamaño de partícula del polvo y su influencia en la capacidad de deslizamiento y correcto llenado de las matrices de compresión. Su valor es la media de los valores de radio de las propiedades:

- % de partículas < 50 μ m (%Pf).
- Índice de homogeneidad ($I\theta$).

A continuación se muestra una tabla resumen con todos los parámetros de caracterización evaluados en el sistema SeDeM y su impacto en los factores de incidencia en la compresibilidad de las sustancias pulverulentas (tabla 4.7)

INCIDENCIA	PARÁMETRO	SÍMBOLO	UNIDAD
Dimensión	Densidad aparente sin compactar	Da	g/ml
	Densidad aparente compactada	Dc	g/ml
Compresibilidad	Índice de esponjosidad	le	Adimensional
	Índice de Carr	IC	%
	Índice de cohesividad	Icd	N
Deslizamiento / Fluidez	Índice de Hausner	IH	Adimensional
	Ángulo de reposo	α	Grados °
	Tiempo de deslizamiento	t''	s
Lubricación / Estabilidad	Humedad relativa	%HR	%
	Higroscopicidad	%H	%
Lubricación / Dosificación	Partículas < 50 μ m	% Pf	%
	Índice de homogeneidad	$I\theta$	Adimensional

Tabla 4.7: Parámetros y Propiedades del diagrama SeDeM
[Suñé et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé et al., 2008].

4.2.1.2.4.- Índices de aceptación de las sustancias pulverulentas

A partir de los parámetros de las sustancias pulverulentas descritos anteriormente, se pueden calcular una serie de índices que van a permitir clasificar las materias en función de su idoneidad para ser comprimidas y, además, disponer de un elemento para poder comparar unas materias frente a otras.

Estos índices y su forma de calcularse son [Suñé et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé et al., 2008]:

- I. Índice Paramétrico (IP): Número de parámetros cuyo valor es igual o superior a 5 dividido entre el número total de parámetros estudiados.

$$IP = n^{\circ} P_{\geq 5} / n^{\circ} P_t$$

Donde: $n^{\circ} P_{\geq 5}$: n° de parámetros cuyo valor es ≥ 5 .
 $n^{\circ} P_t$: n° de parámetros totales estudiados.

El valor mínimo esperado para una buena sustancia es $IP \geq 0.5$

- II. Índice de Perfil Paramétrico (IPP): Media aritmética del valor de radio (r) de todos los parámetros estudiados.

$$IPP = \frac{\sum_{i=1}^n r_i}{n}$$

Donde: $\sum_{i=1}^n r_i$: suma de los valores de radio de todos los parámetros estudiados.
n: n° de parámetros totales estudiados.

El valor mínimo esperado para un polvo de características adecuadas es $IPP \geq 5$.

- III. Índice de Buena Compresión (IGC):

$$IGC = IPP \times f$$

Donde: IPP = Índice de Perfil Paramétrico
f = Factor de fiabilidad

El factor de fiabilidad ("f") sirve para estimar la relación entre la superficie ocupada por el polígono que representa a la materia y la circunferencia que la circunscribe.

$$f = \text{Área del polígono} / \text{Área de la circunferencia}$$

En el caso de realizar las determinaciones para los 12 parámetros fijados en el sistema SeDeM, el valor de $f = 0.952$.

El valor mínimo aceptable para considerar un polvo como aceptable para ser empleado en procesos de compresión directa es $IGC \geq 5$.

4.2.1.2.5.- La sustancia ideal según el sistema SeDeM

Tras el estudio de los posibles resultados que se pueden obtener de las propiedades físicas que conforman el sistema SeDeM, se pueden extraer conclusiones acerca de los atributos que ha de poseer una sustancia pulverulenta para considerarla como idónea para el uso en formulaciones orales de compresión directa:

1. El Índice de Buena Compresión (IGC), ha de presentar un valor mínimo de 5.00 para poder ser considerada como una sustancia apta para la compresión directa.
2. Tener unas densidades tanto aparente sin compactar como compactada elevadas. Al menos es aconsejable presentar valores de densidad superiores a 0.50 g/ml.
3. Presentar una diferencia entre la densidad aparente sin compactar (D_a) y la compactada (D_c) mayor de 0.25 g/ml. Esta diferencia permite establecer que las dimensiones de las moléculas que forman la materia, van a permitir una alta compresibilidad de la materia (estimado a partir del Índice de Esponjosidad –Ie– e Índice de Carr –IC–) sin lastrar en exceso la capacidad de deslizamiento (expresado mediante el Índice de Hausner –IH–).
4. La dureza obtenida al ser comprimida en una máquina de comprimir excéntrica accionada de forma manual se tiene que situar entre 100 y 200 N (expresado mediante el Índice de Cohesividad –Icd–). Un exceso de dureza, podría influir de forma negativa en los parámetros de biodisponibilidad del futuro comprimido.
5. La capacidad de deslizamiento/fluidez más alta posible. El excipiente ideal ha de poseer el menor valor posible para el ángulo de reposo (α) y para el tiempo de deslizamiento (t''). Al menos han de cumplir un ángulo $\leq 25^\circ$ y un tiempo inferior a 10 segundos.
6. Poseer una Humedad Relativa (%HR) entre el 2% y el 3%. Por encima y por debajo de este valor, la capacidad de compresión de la materia desciende

de forma considerable ya que las materias excesivamente secas o excesivamente húmedas se comprimen con dificultad.

7. La Higroscopicidad (%H) menor posible. Al no captar agua del ambiente, el producto es más estable, evitando así desencadenar procesos de degradación del principio activo.
8. El porcentaje de partículas de tamaño inferior a 50 μm (%Pf) inferior al 25%. Cuanto mayor es la cantidad de este tipo de partículas, peor es la reología y la capacidad de compresión de la materia.
9. La distribución de tamaños de las partículas que forman la materia lo más estrecha posible (expresado como Índice de Homogeneidad $-I\theta-$). Cuanto mayor es el valor del $I\theta$, mayor es la capacidad de compresión de la materia estudiada. El mínimo valor experimental para poder considerar una materia como aceptable para ser comprimida es 0.01.

4.2.1.3.- Caracterización de los lotes viables según herramienta SeDeM

Para la caracterización de lotes a escala piloto que se pretende fabricar, se van a realizar una serie de controles en proceso que van a permitir obtener información de la fórmula durante el proceso de elaboración. Los controles que se van a realizar son:

- A) Control de Dureza. Se va a realizar la determinación de la dureza de 3 comprimidos cada 15 minutos, empleando un equipo automático (Durómetro Erweka, modelo TBH 200).
- B) Control de Peso. Durante el proceso de compresión se determinará el peso de 5 comprimidos cada 15 minutos.

Una vez finalizada la fabricación de todos los lotes piloto, se va a proceder a realizar una serie de ensayos analíticos similares a los efectuados de rutina en el producto final fabricado a fin de verificar si las nuevas fórmulas desarrolladas y fabricadas, son capaces de satisfacer las actuales especificaciones del producto final ya comercializado. En ese caso, se podrá considerar que las nuevas formulaciones son viables y equivalentes a las actualmente registradas. Concretamente, se va a proceder a realizar los siguientes ensayos:

- 1) Disgregación. Siguiendo la descripción del ensayo de la monografía 2.9.1 de la Real Farmacopea Española se procede a determinar la mayor o menor aptitud de los comprimidos para disgregarse, en un medio líquido y en un tiempo definido [RFE, 2005].

Para la realización del ensayo se toman 6 comprimidos del lote a ensayar y se colocan sobre la rejilla de los tubos del equipo de disgregación. El ensayo se realiza con agua como medio de disolución, a temperatura de $37 \pm 1 \text{ }^\circ\text{C}$ y a una velocidad promedio de 30 oscilaciones por minuto. Se realizan 2 réplicas de cada lote.

Se considera que el ensayo es satisfactorio cuando no queda residuo (o si queda, no es un núcleo palpable, solo una masa blanda) tras un periodo de 15 minutos.

- 2) Friabilidad. Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.7 de la Real Farmacopea Española se procede a determinar, en condiciones definidas, la friabilidad de los comprimidos no recubiertos, es decir, el fenómeno por el cual la superficie de los comprimidos se ve dañada y/o presenta señales de abrasión o de ruptura bajo el efecto de choques mecánicos o del roce [RFE, 2005].

Para la realización del ensayo se toman 20 comprimidos del lote a ensayar, se pesan y se colocan en el friabilómetro. El ensayo se realiza a una velocidad promedio de 25 vueltas por minuto durante 4 minutos. Tras finalizar el tiempo, se toman los comprimidos y se pesan. Con los pesos inicial y final, se determina la pérdida de masa por diferencia de peso y se expresa en %.

Se considera que el ensayo es satisfactorio cuando la pérdida de masa de los comprimidos ensayados es inferior a 1.00%.

- 3) Masa. Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.5 de la Real Farmacopea Española se procede a determinar la uniformidad de masa de los comprimidos elaborados [RFE, 2005].

Para la realización del ensayo se pesan individualmente 20 unidades y se determina la masa media.

A continuación se determina individualmente el peso de cada uno de los 20 comprimidos pesados anteriormente.

Dado que los comprimidos tienen un peso teórico menor de 80 mg, se considera que el ensayo de uniformidad de masa es aplicable y que el porcentaje de desviación admitido en este caso es $\pm 10\%$ de la masa media calculada.

Se considera el ensayo como conforme cuando la masa individual de como máximo 2 de los 20 comprimidos se desvía de la masa media más de 10%;

pero la masa de ninguna unidad puede desviarse en más del doble de dicho porcentaje.

- 4) Disolución. Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.3 de la Real Farmacopea Española y en la Farmacopea Europea, se procede a determinar la velocidad de disolución de los principios activos de formas sólidas [RFE 3ª, 2005], [Ph. Eur., 2008].

Para dicho ensayo se va a emplear un equipo de tipo paleta, con las dimensiones y medidas detalladas en las monografías referenciadas.

A continuación se listan los parámetros del ensayo que tienen impacto en los resultados del mismo:

- Unidades evaluadas en cada ensayo: 6 comprimidos (uno por vaso).
- Medio de disolución del ensayo: 900 ml de HCl 0.1N atemperados a $37.0\text{ °C} \pm 0.5\text{ °C}$.
- Plan de muestreo establecido: tomar 1ml cada 5 minutos. Con dicho volumen, se realiza la medición por duplicado, y se calcula el valor promedio para cada tiempo. El volumen muestreado ha sido repuesto acorde a lo indicado en el apartado de toma de muestra de la monografía 2.9.3 de Real Farmacopea Española [RFE, 2005].
- Para la cuantificación analítica se emplea un espectrofotómetro UV a 237 nm (pico de máxima absorción de Almotriptán).

Desde un punto de vista galénico, el comprimido obtenido puede ser considerado como un comprimido de liberación inmediata, por lo que se considera el ensayo como conforme cuando la cantidad de producto liberado a los 15 minutos es superior al 80% del valor nominal de la dosis para cada unidad ensayada. Esta especificación es la misma que la definida para los comprimidos del producto actualmente comercializado.

4.3.- RESULTADOS EXPERIMENTALES

4.3.1.- Estudio retrospectivo del proceso de fabricación actual

Se ha realizado una revisión retrospectiva de los registros documentales de 23 lotes fabricados en la misma planta de fabricación (*manufacturing site*) durante 4 años, que se distribuyen así:

- Año 2003, 4 lotes, de T1 a T5 (excepto T2).
- Año 2004, 7 lotes, de U1 a U8 (excepto U2).
- Año 2005, 6 lotes, de X1 a X6.
- Año 2006, 6 lotes, de Z1 a Z7 (excepto Z2).

Se ha verificado que los equipos e instalaciones han sido los mismos, al igual que los equipos usados en los análisis del laboratorio de control de calidad. Durante el periodo de tiempo estudiado tampoco hay registrados controles de cambios significativos para el proceso de fabricación establecido.

La información que ha sido revisada y que ha sido empleada en este estudio proviene de:

- A. Datos de proceso de fabricación: Guía de Fabricación (*Batch Record*) con parámetros de proceso anotados durante la fabricación, bien en línea o a través de sistemas de control automatizados.
- B. Datos provenientes de los boletines del laboratorio de control de calidad: principio activo (API), producto intermedio y producto acabado.

En la tabla 4.8, se muestran los ensayos y parámetros de proceso recopilados durante el estudio.

DATOS DE PROCESO	DATOS DEL LABORATORIO DE CONTROL DE CALIDAD		
	API	MEZCLA FINAL	PRODUCTO ACABADO
Velocidad de adición líquido aglutinante (l/min)	> 500 μm (%)	Contenido (mg/g)	Título (mg/comp)
Consumo potencia punto final de amasado (Kw)	Tamaño medio (μm)	C.V. (%)	Velocidad disolución (%)
Tiempo de secado (min)	Humedad (%)	Humedad (%)	C.V. (%)
Humedad de secado (%)	Impurezas (%) Impureza A Impureza B Impureza C Otras Individuales Totales		Impurezas (%) Impureza A Impureza B Impureza C Otras Individuales Totales
Humedad en enfriado (%)			
Tiempo de mezcla final (segundos)			

Tabla 4.8: Datos recopilados durante la revisión del proceso de fabricación de Almogran® (Almotriptán 12.5 mg).

4.3.1.1.- Recopilación de los datos de proceso

Los parámetros de proceso que han sido recogidos como relevantes y con impacto en los atributos de calidad del producto final han sido:

- Velocidad de adición del líquido aglutinante en el equipo granulador, calculado en litros por minuto. Determinado mediante caudalímetro de líquidos ubicado en el conducto de la boquilla de pulverización de equipo de granulación. Consigna: 2.5 l/min (2.2 – 2.8 l/min).
- Consumo potencia en el punto final de amasado, determinado en Kilowatios. Estimado mediante medidor de corriente eléctrica ubicado en el equipo de granulación. Consigna: 6.0 Kw/h (5.0 – 7.0 Kw/h).
- Tiempo de secado en secador de lecho fluido, medido en minutos. Medido con el temporizador del equipo de lecho fluido. Consigna: Hasta cumplir consigna de humedad de la fase de secado.
- Humedad del granulado al final del proceso de secado, expresado en %. Determinado mediante balanza de infrarrojos. Consigna: $\leq 1.0\%$.
- Humedad del granulado al final del proceso de enfriado previo al paso por molino, expresado en %. Determinado mediante balanza de infrarrojos. Consigna: $\leq 1.0\%$.
- Tiempo de mezclado del granulado con la fase externa (excipiente lubricante) en equipo volteador de contenedores, medido en segundos. Medido mediante el temporizador del equipo volteador de contenedores (*bin tumbler*). Consigna: 1175 segundos (1150 – 1200 segundos).

A continuación se muestran, en forma de gráficos de control [Shewhart, 1939], los datos de proceso de los parámetros arriba indicados, recogidos para los lotes incluidos en el estudio (Figuras desde 4.22 a 4.27). Las líneas rojas horizontales presentes en algunos gráficos, representan los límites del proceso actual para el parámetro estudiado.

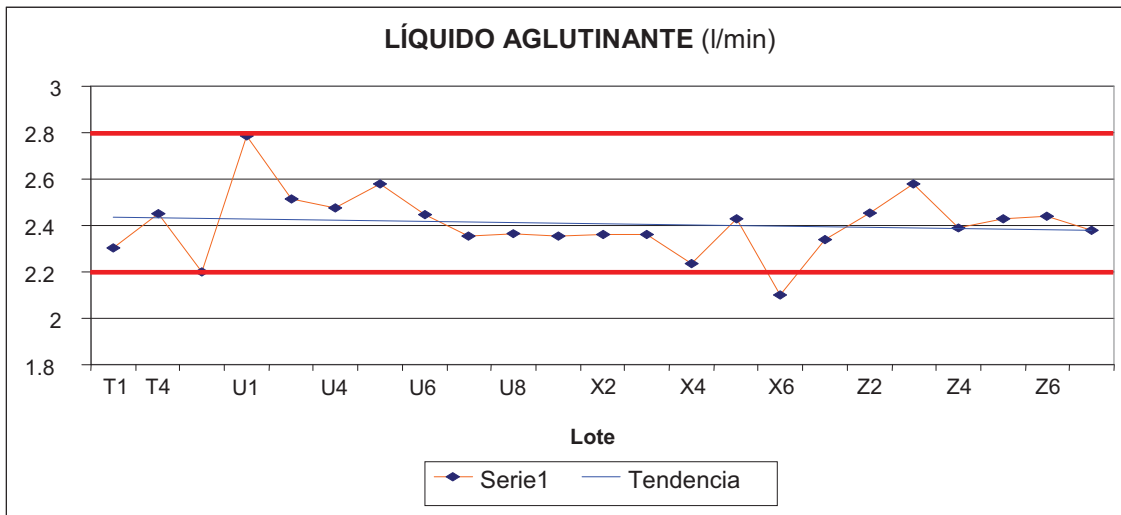


Figura 4.22: Velocidad de adición del líquido aglutinante (l/min) durante la etapa de granulación en los lotes estudiados

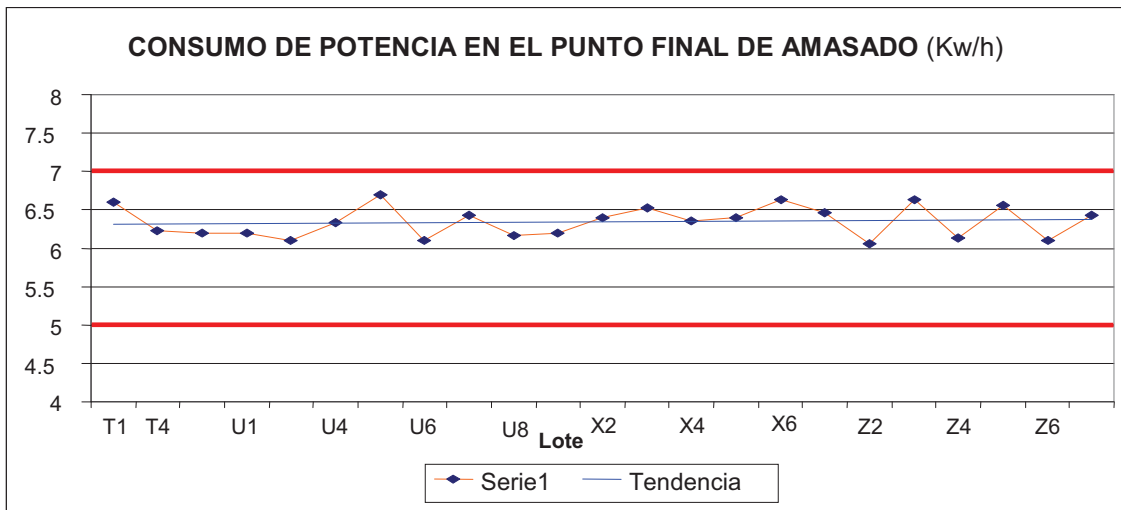


Figura 4.23: Consumo de potencia eléctrica (en Kw/h) en el punto final de amasado del granulado para los lotes observados

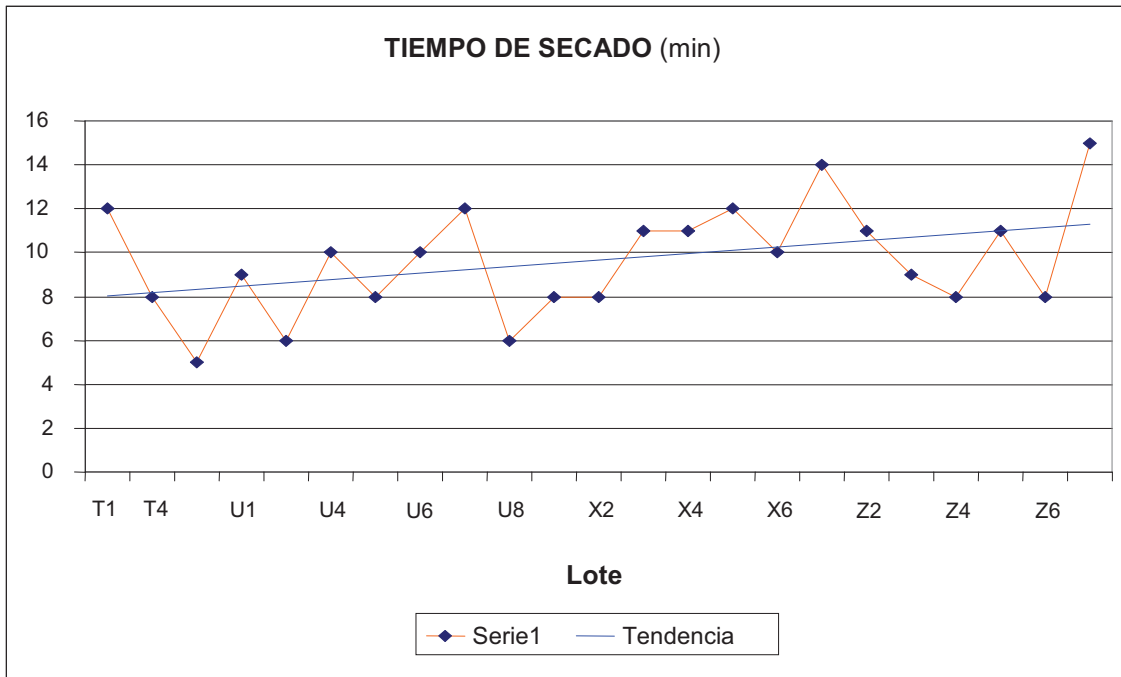


Figura 4.24: Tiempo de secado (en minutos) del granulado en el secador de lecho fluido en los lotes analizados

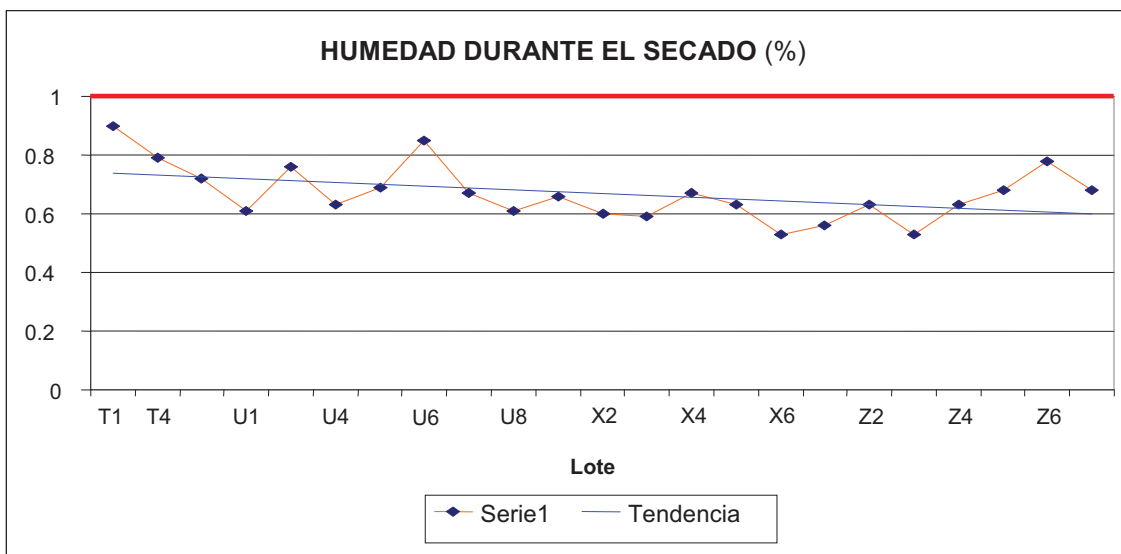


Figura 4.25: Humedad del granulado (en %) al final del proceso de secado para los lotes incluidos en el estudio

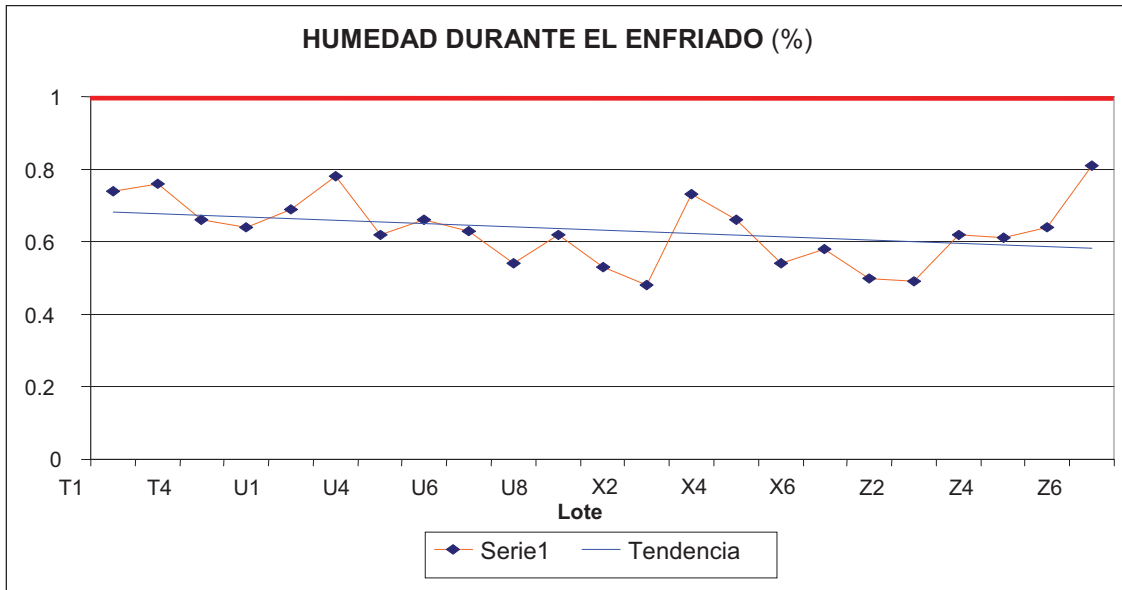


Figura 4.26: Humedad del granulado (en %) al final del proceso de enfriado para los lotes considerados

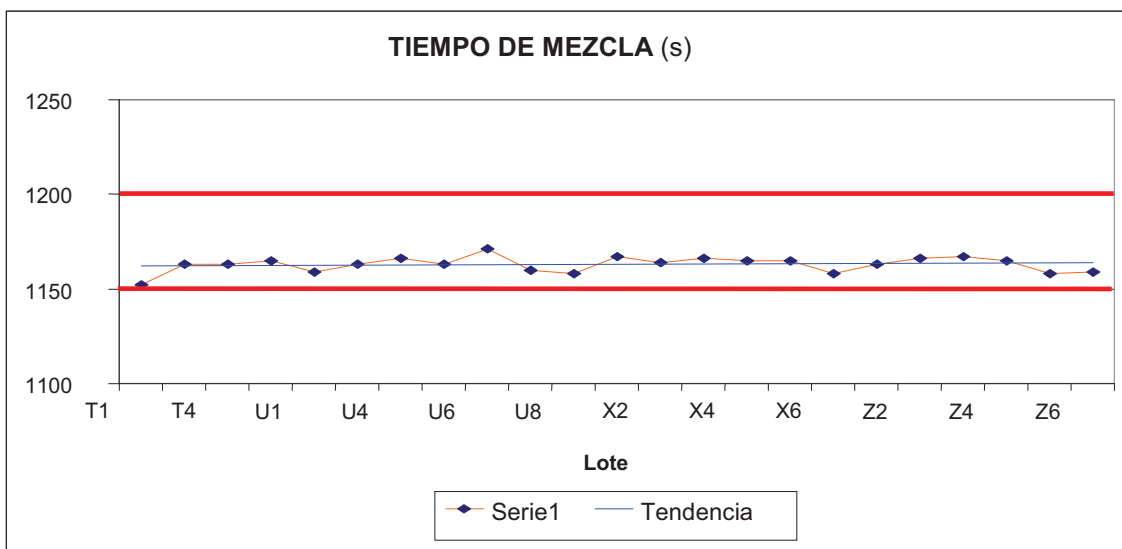


Figura 4.27: Tiempo de mezclado del granulado (en segundos) con la fase externa (lubricante) de los lotes analizados

No se realiza seguimiento de las consignas establecidas en los equipos de secado y de mezcla final, ya que son equipos modernos, de alta automatización y alta capacidad para mantener de forma efectiva los valores fijados. Las consignas de proceso sin gráfico de seguimiento se encuentran detalladas en la tabla 4.9.

Parámetro	Consigna	Límites de Aceptación
Etapa Secado en Lecho Fluido		
Precalentamiento	63 °C	63 ± 3 °C
Descarga de producto a Secador	9 min (3 fases)	3 fases: 5 + 3+ 1 min
Tª aire entrada durante secado	60 °C	55 – 65 °C
Tª aire salida durante secado	38 °C	37 – 39 °C
Tª aire entrada durante el enfriado	20 °C	N.A.
Mezcla Final		
Velocidad mezcla	12 r.p.m.	12±1 r.p.m.

Tabla 4.9: Consignas del equipo de secado por lecho fluido y del mezclador de la mezcla final.

4.3.1.2.- Recopilación de los datos analíticos de principio activo, producto intermedio y producto final

Los datos analíticos que han sido recopilados como atributos críticos de calidad para los diferentes componentes del proceso (Principio Activo, Producto Intermedio y Producto Final) se muestran en los próximos apartados.

4.3.1.2.1.- Principio Activo (API)

- Partículas de tamaño mayor a 500 micras, expresado en %. El ensayo es realizado según método interno de la compañía Almirall® S.A.
- Tamaño de partícula medio del polvo, en micras. El ensayo es realizado según método interno de la compañía Almirall® S.A.
- Contenido en agua del principio activo, calculado en %. La determinación se realiza siguiendo la monografía de determinación de contenido en agua de la Farmacopea Europea [Ph. Eur. 6.0, 2008] mediante equipo Karl-Fischer.
- Cantidad de impurezas del principio activo, expresado en %. El ensayo se realiza por cromatografía líquida (HPLC) acorde al método descrito en la monografía de almotriptán malato de la USP en revisión [USP, 2011], y consta de la identificación y cuantificación de las siguientes especies:
 - Impureza A.
 - Impureza B.
 - Impureza C.
 - Otras impurezas individuales.
 - Impurezas totales.

A continuación se muestran, en forma de gráficos de control [Shewhart, 1939], los datos de los boletines analíticos de los ensayos detallados, para los lotes incluidos en el estudio (Figuras desde 4.28 a 4.35). Las líneas rojas

horizontales presentes en los gráficos, representan los límites del producto actual para los diferentes atributos críticos de calidad.

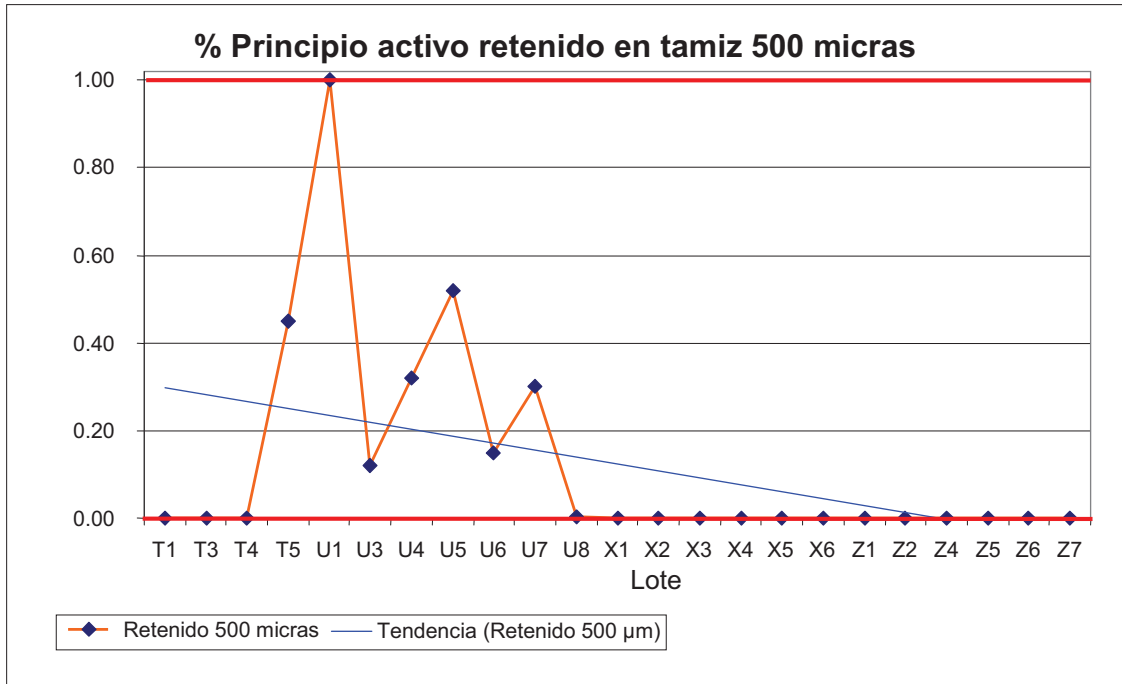


Figura 4.28: Partículas de principio activo de tamaño mayor a 500 μm (en %).

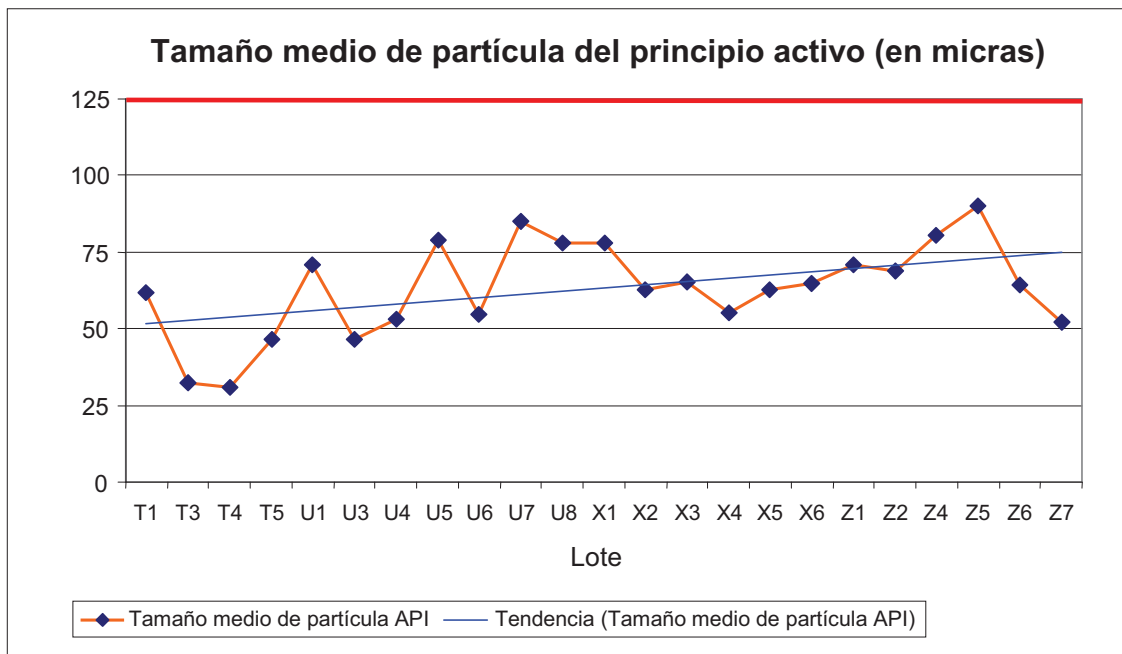


Figura 4.29: Tamaño medio de partícula del principio activo (en micras).

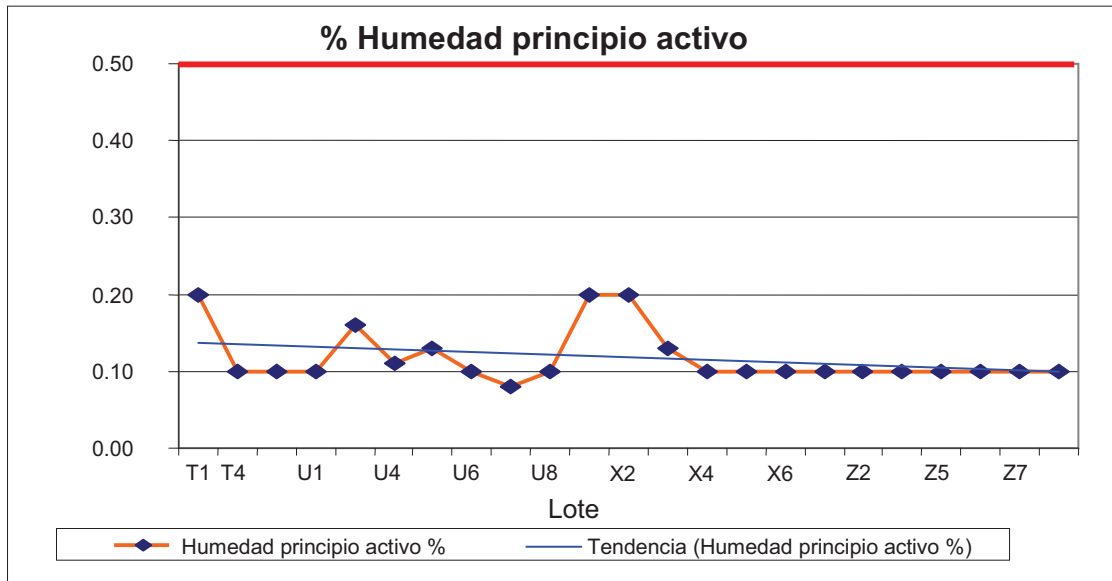


Figura 4.30: Contenido en agua del principio activo (en %).

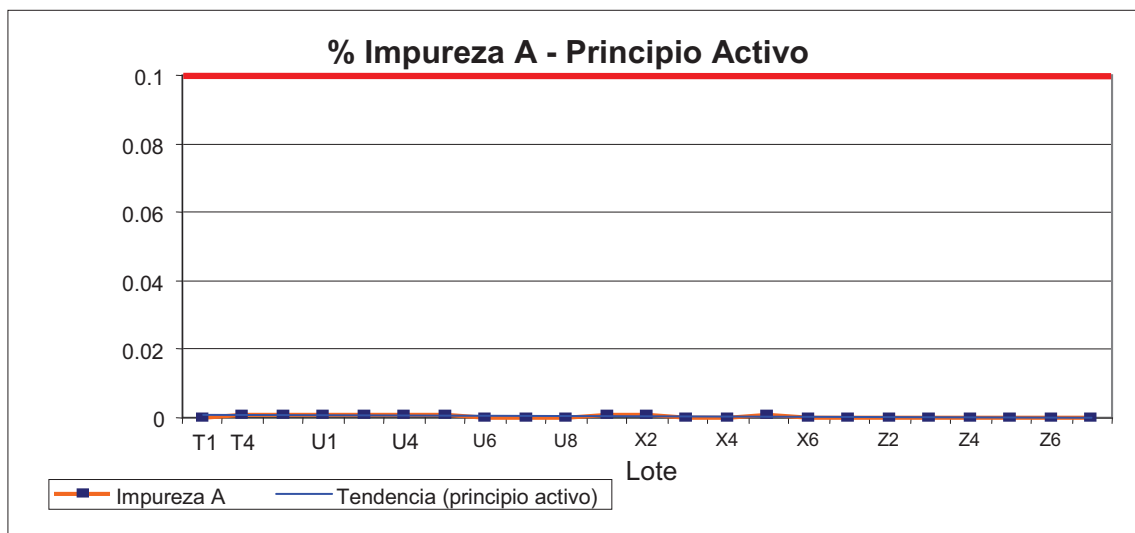


Figura 4.31: Impureza A en el principio activo (en %).

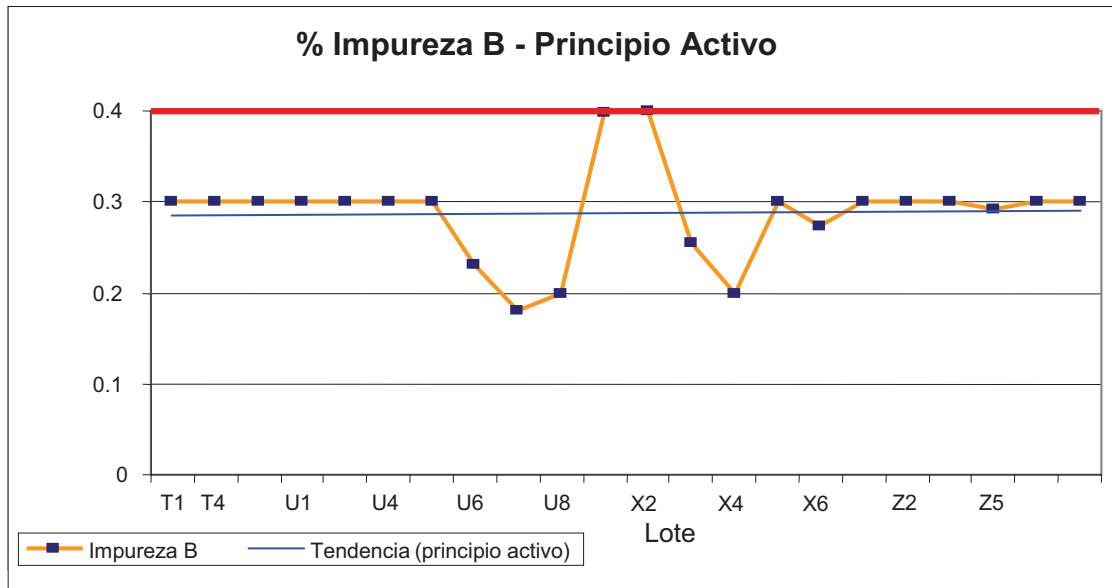


Figura 4.32: Impureza B en el principio activo (en %).

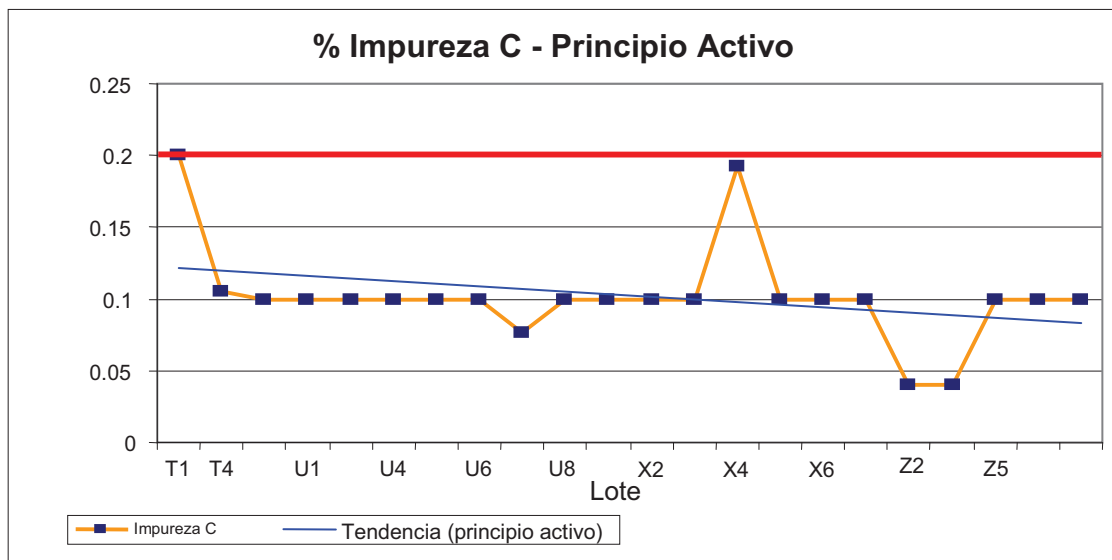


Figura 4.33: Impureza C en el principio activo (en %).

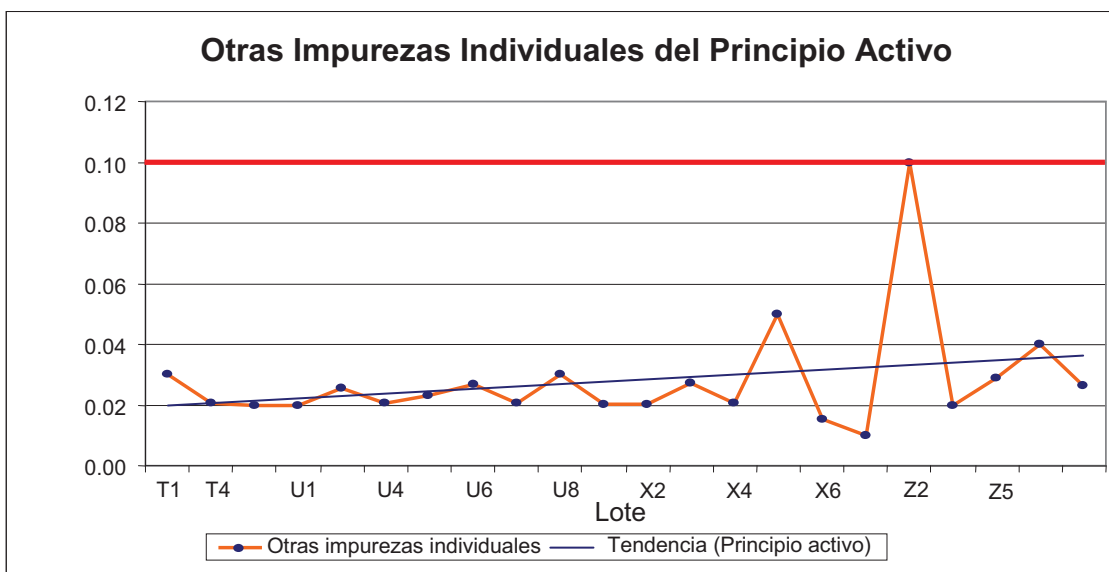


Figura 4.34: Otras impurezas individuales en el principio activo (en %).

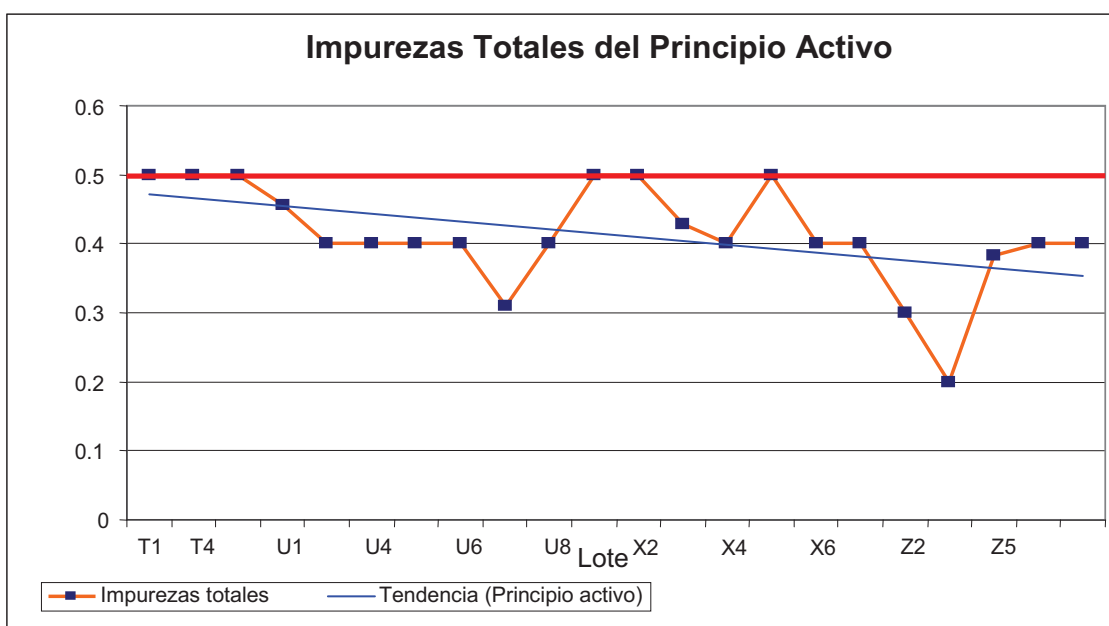


Figura 4.35: Impurezas totales en el principio activo (en %).

4.3.1.2.2.- Producto Intermedio (Mezcla final)

- Contenido en principio activo, expresado como mg de API por gramo de mezcla. El ensayo se realiza por cromatografía líquida (HPLC) acorde a la monografía de almotriptán comprimidos de la USP en revisión [USP, 2009].
- Coeficiente de variación del contenido de API en la mezcla, calculado como %.

- Humedad de la mezcla final, en %. La determinación se realiza siguiendo la monografía de determinación de contenido en agua de la Farmacopea Europea [Ph. Eur. 6.0, 2008] mediante equipo Karl-Fischer.

A continuación se muestran, en forma de gráficos de control [Shewhart, 1939], los datos de los boletines analíticos de los ensayos detallados, para los lotes incluidos en el estudio (Figuras desde 4.36 a 4.38). Las líneas rojas horizontales presentes en los gráficos, representan los límites actuales de los diferentes atributos críticos de calidad del producto intermedio.

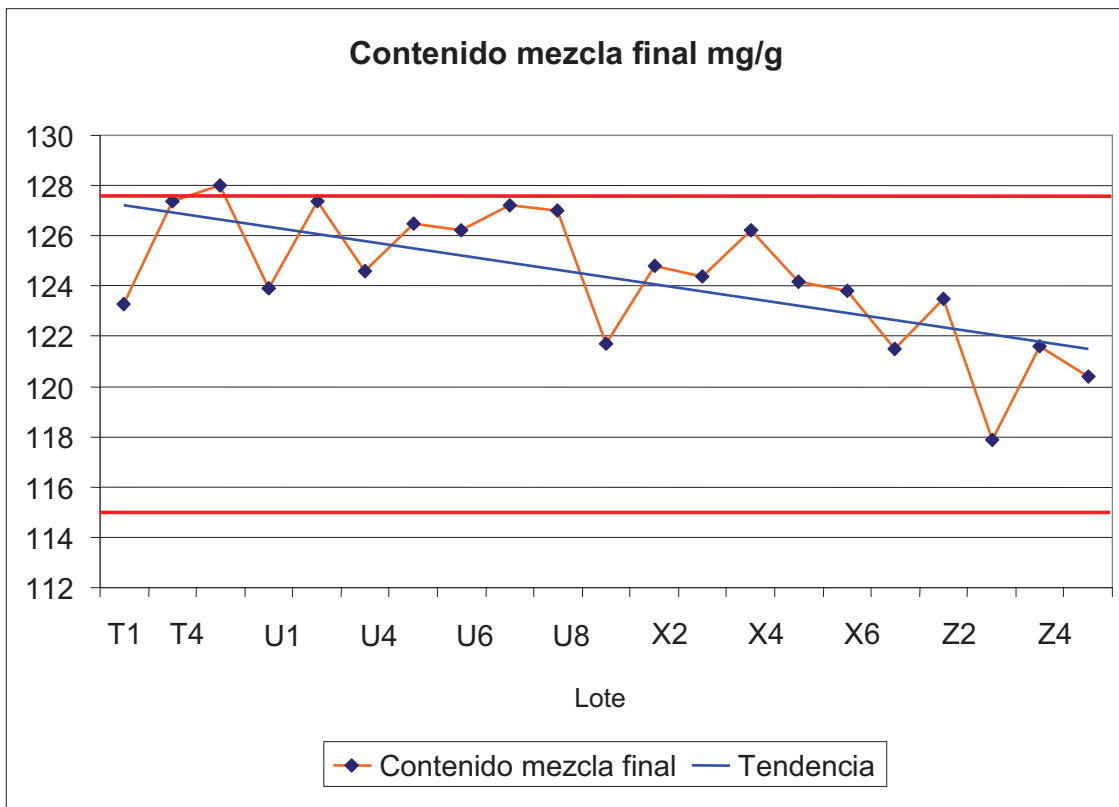


Figura 4.36: Contenido en Principio Activo de la Mezcla (en mg/g).

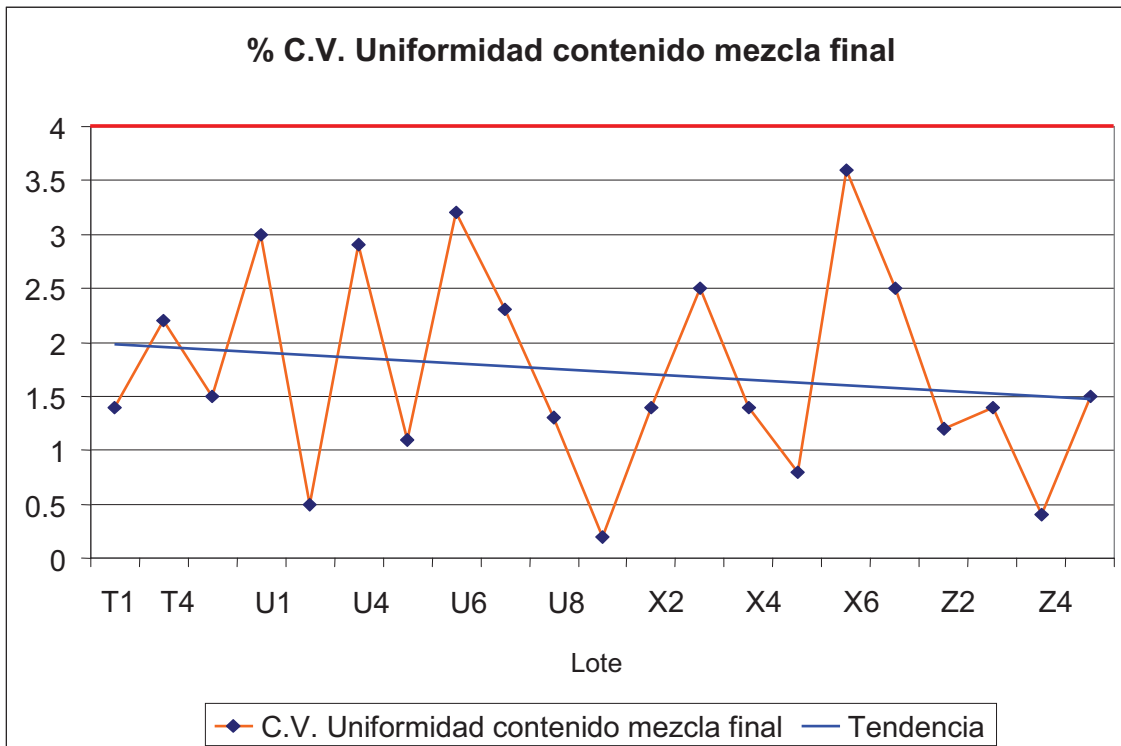


Figura 4.37: Coeficiente de Variación del contenido en principio activo (en %).

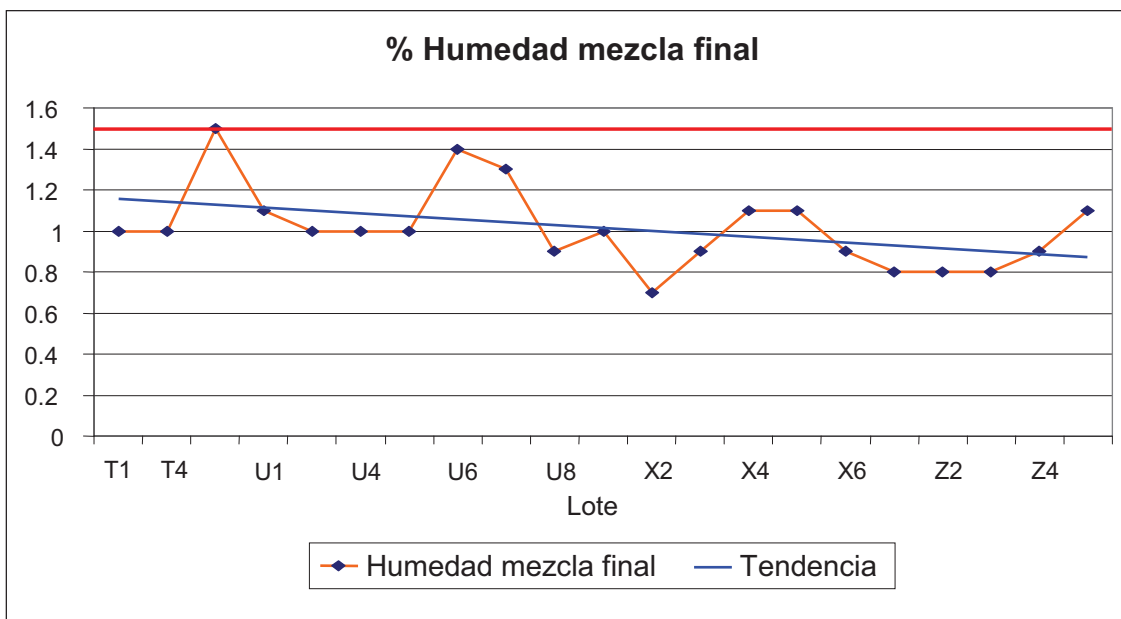


Figura 4.38: Humedad de la mezcla final (en %).

4.3.1.2.3.- Producto final (comprimidos sin recubrir)

- Contenido en principio activo (título), expresado como mg por comprimido. El ensayo se realiza por cromatografía líquida (HPLC) acorde a la monografía de almotriptán comprimidos de la USP en revisión [USP, 2009].

- Velocidad de disolución del comprimido, calculado como % de API disuelto a los 15 minutos. El ensayo se realiza cumpliendo lo descrito en la monografía del ensayo de disolución de la Farmacopea de Estados Unidos [USP30, 2007].
- Coeficiente de variación del contenido de API del comprimido, calculado como %.
- Cantidad de impurezas de los comprimidos, expresado en %. El ensayo se realiza por cromatografía líquida (HPLC) acorde a la monografía de almotriptán comprimidos de la USP en revisión [USP, 2009], y consta de la identificación y cuantificación de las siguientes especies:
 - Impureza A.
 - Impureza B.
 - Impureza C.
 - Otras impurezas individuales.
 - Impurezas totales.

A continuación se muestran, en forma de gráficos de control [Shewhart, 1939], los datos de los boletines analíticos de los ensayos detallados, para los lotes incluidos en el estudio (Figuras desde 4.39 a 4.46).

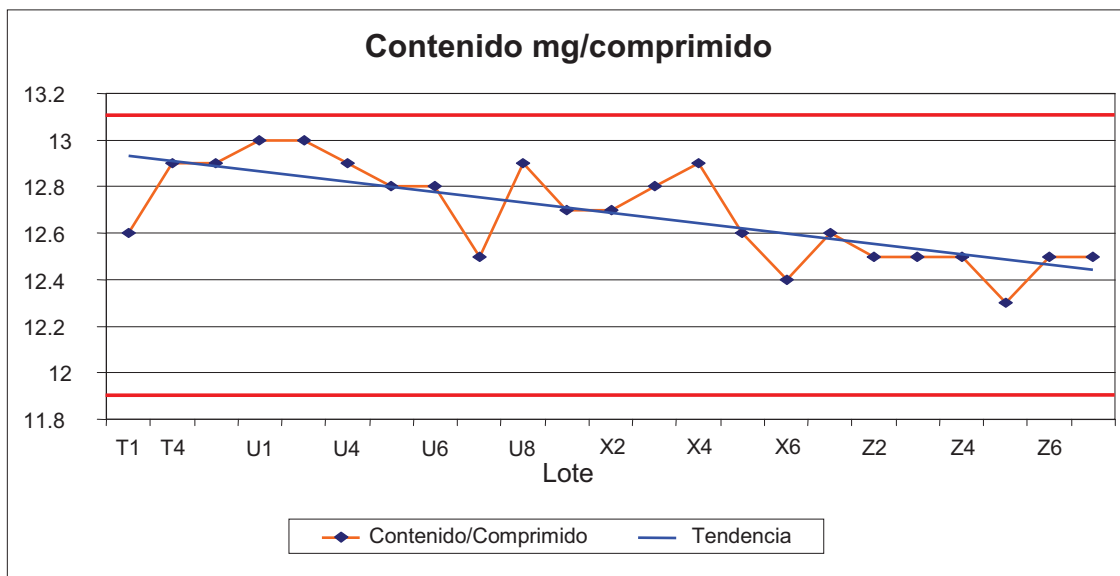


Figura 4.39: Contenido de principio activo por comprimido (en mg/comp).

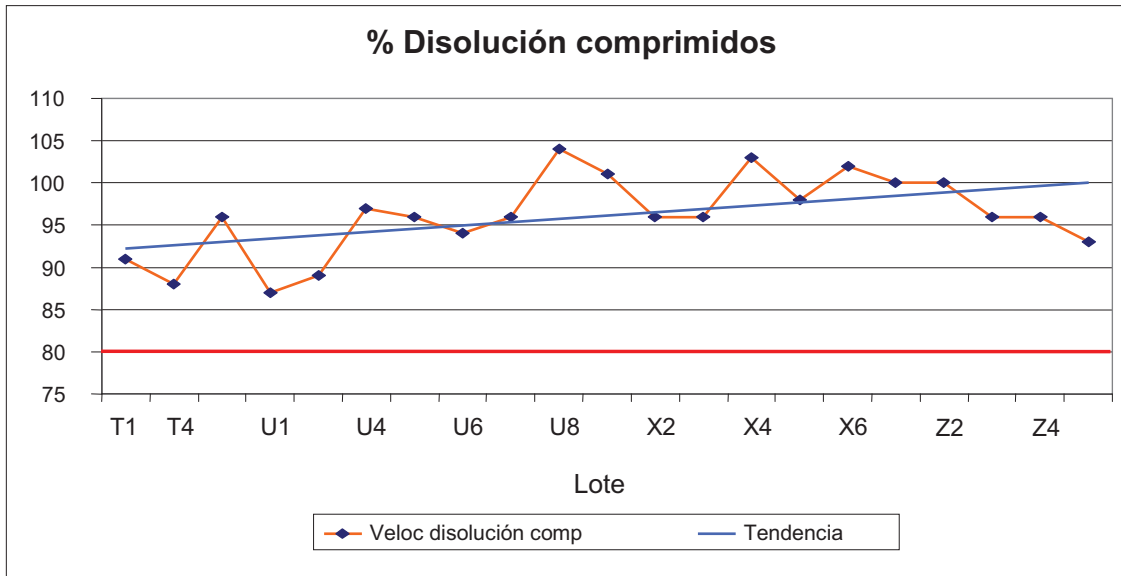


Figura 4.40: Velocidad de disolución del comprimido (en %).

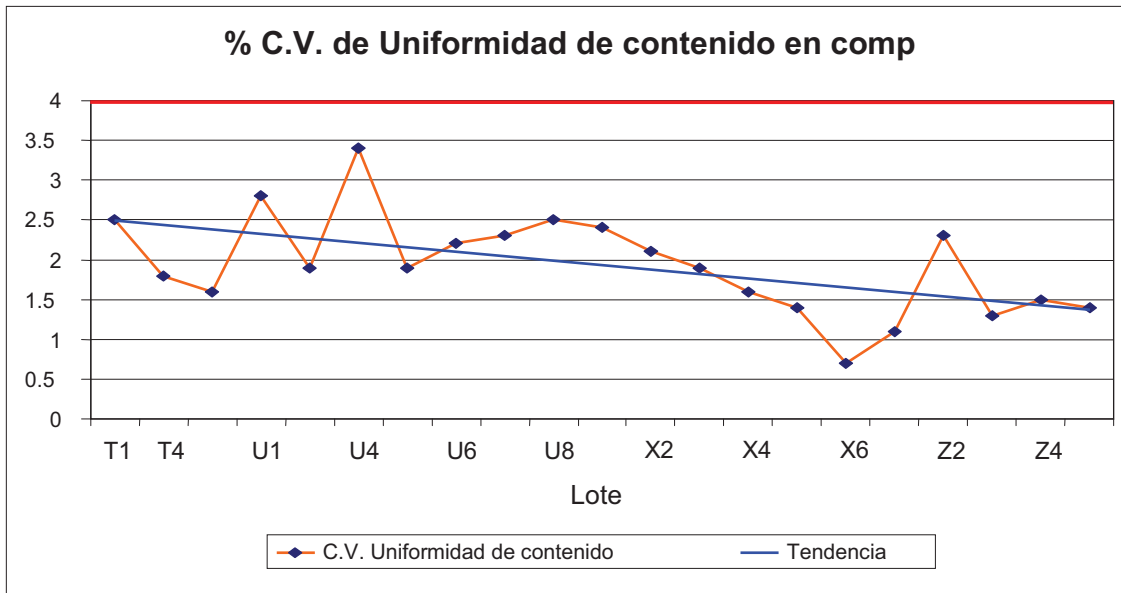


Figura 4.41: Coeficiente de Variación del contenido de principio activo (en %).

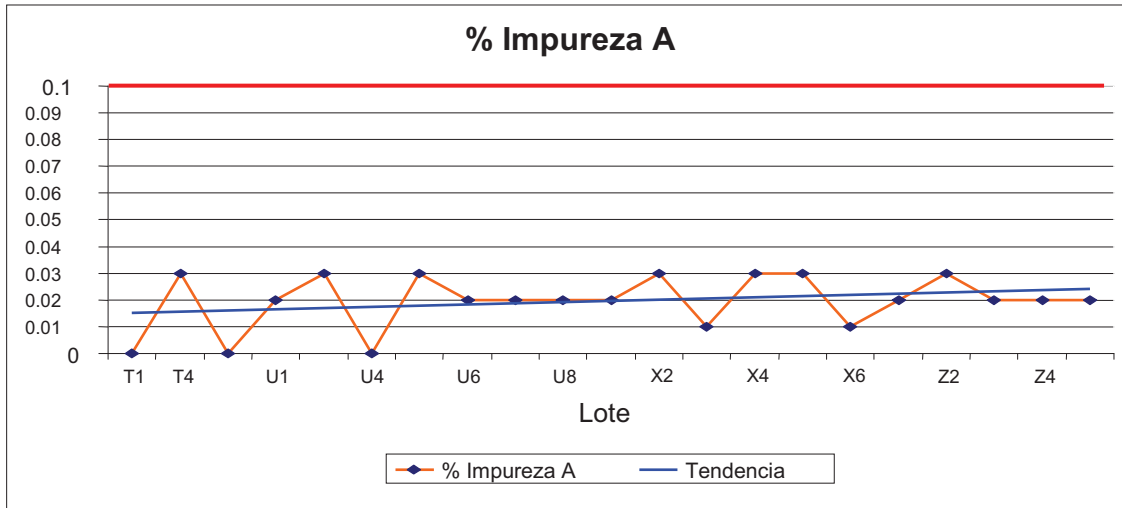


Tabla 4.42: Impureza A en comprimidos (en %).

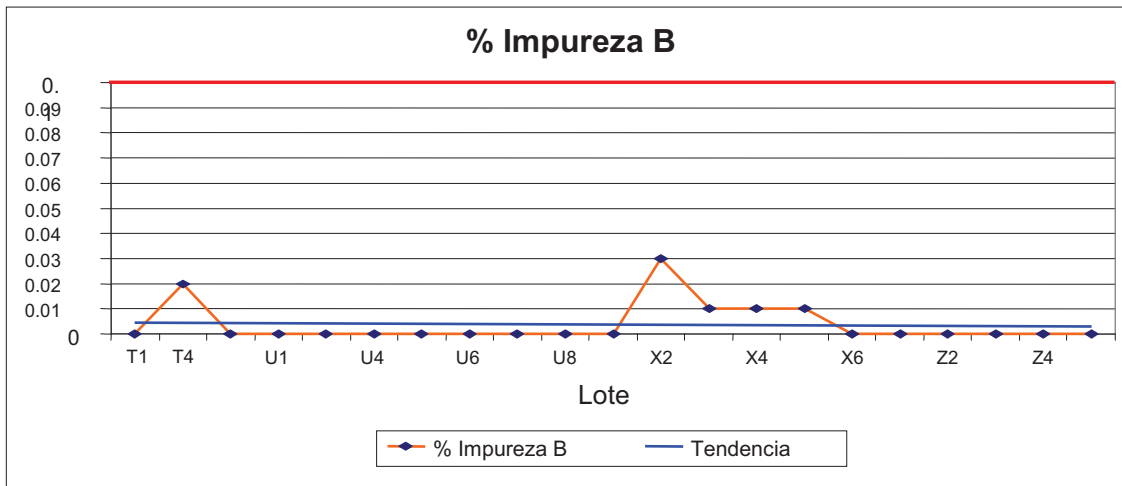


Figura 4.43: Impureza B en comprimidos (en %).

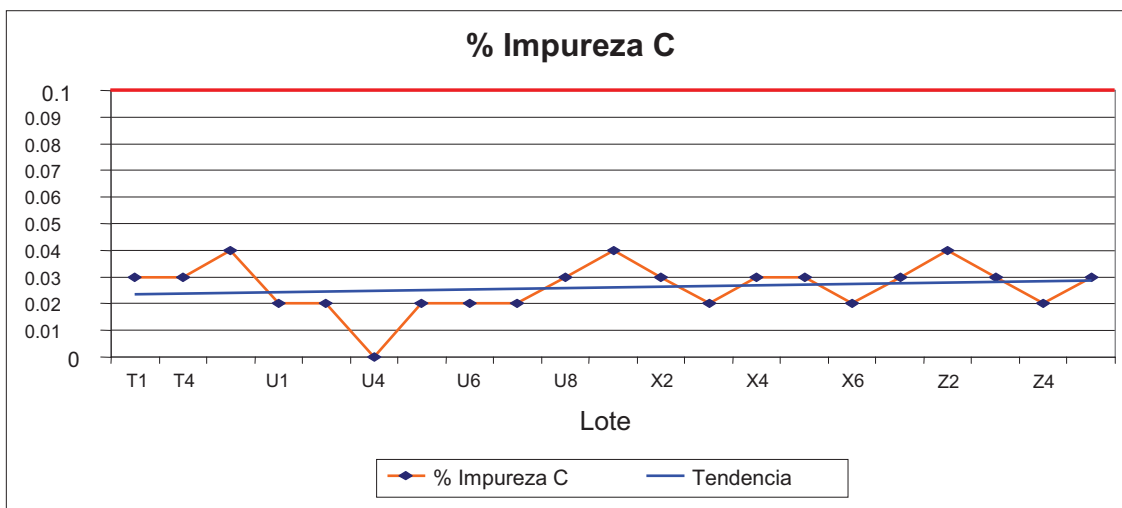


Figura 4.44: Impureza C en comprimidos (en %).

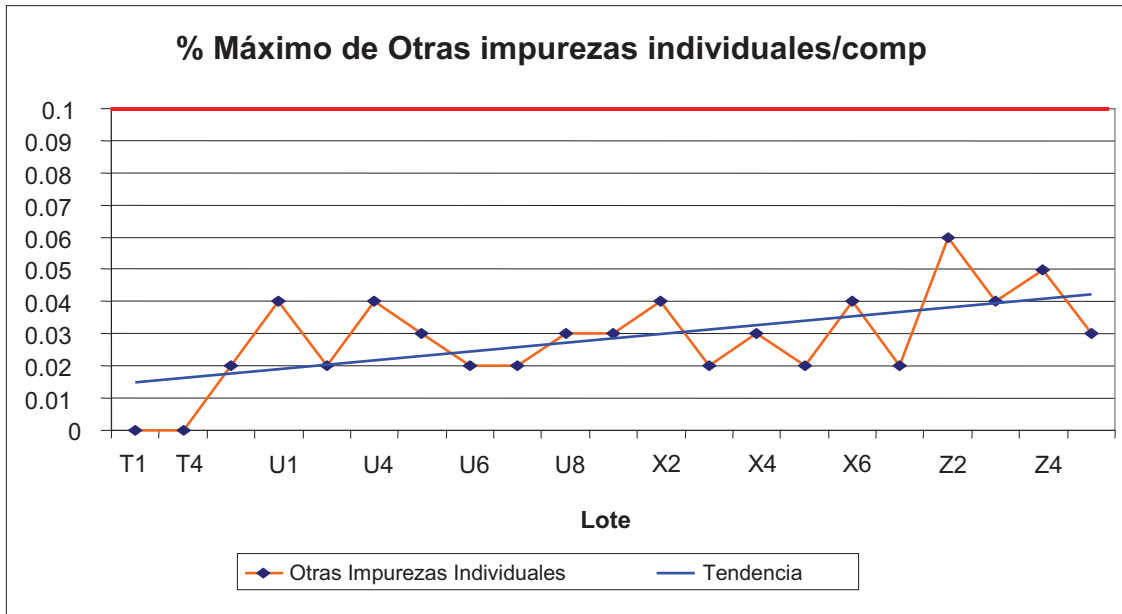


Figura 4.45: Otras impurezas individuales en comprimidos (en %).

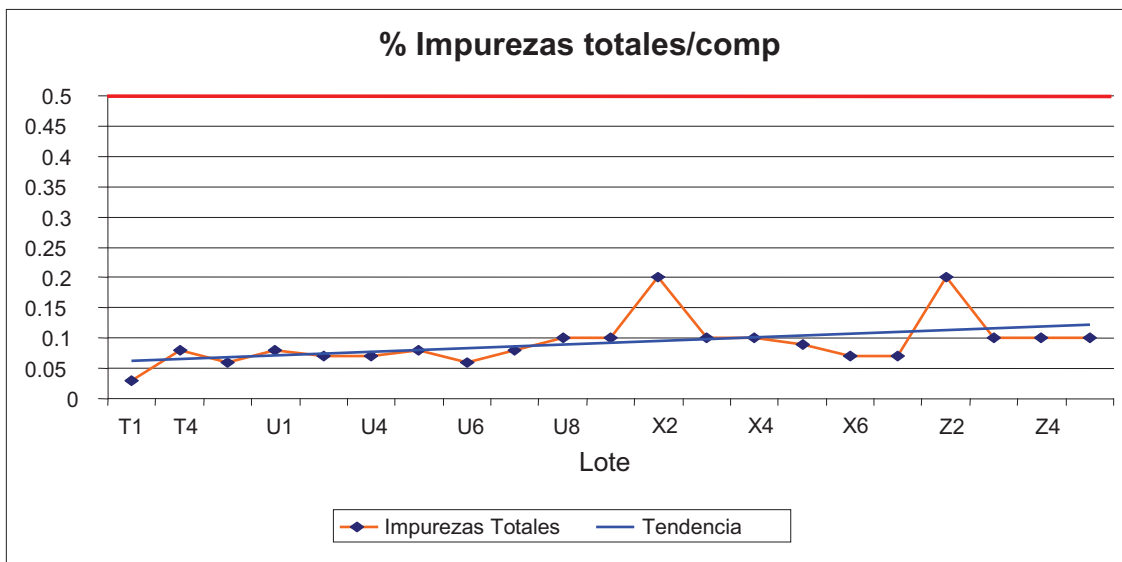


Figura 4.46: Impurezas totales en comprimidos (en %).

4.3.2.- Estudio estadístico de los datos del proceso actual

Se han realizado estudios estadísticos empleando software especializado (Statgraphics®) para evaluar el impacto de las características del principio activo (API) y los parámetros de proceso estudiados (considerados ambos como inputs del proceso), en los atributos de calidad del producto intermedio -mezcla final- y en el producto final -comprimidos- (considerados como los outputs del proceso).

Para ello se han ajustado los datos reales recogidos del proceso a un modelo de Diseño Experimental (*Design of Experiments*) [Robbins, 1952], [Montgomery, 2013] definido por el usuario, donde se introducen los valores

reales de cada lote y sus parámetros de calidad (atributos de calidad). El programa informático hace las combinaciones y cálculos para dar un parámetro estadístico (p) que indique si hay relación estadísticamente significativa entre los factores de proceso y los atributos del material de partida (inputs) y los atributos de calidad del producto intermedio y final (outputs), con un nivel de significación estadística del 5% ($p \leq 0.05$).

En la tabla 4.10 se muestran los resultados de dicho estudio estadístico. Se muestran solo los resultados significativos desde un punto de vista estadístico ($p \leq 0.05$), donde los colores marcados han de interpretarse como:

- Color rojo. Son factores o inputs que tienen efecto negativo en la respuesta u outputs. El aumento del valor del input, tienen como consecuencia, la disminución del valor del output.
- Color azul. Son factores o inputs que tienen efecto positivo en la respuesta u outputs. El aumento del valor del input, tienen como consecuencia, el aumento del valor del output.
- Las casillas marcadas en gris, indican que no hay relación significativa entre ese input y ese output.
- Aquellas casillas en gris, pero que contienen un número en su interior, muestran inputs y outputs que tienen relación, pero no estadísticamente significativa ($p > 0.05$).

INPUTS	Adición de líquido aglutinante	Consumo en punto final amasado	Tiempo de secado	Tamaño medio de partícula del API	Partículas > 500 µm	Contenido en humedad del API	Tiempo de Mezclado	Humedad tras secado	Humedad tras enfriado
OUTPUTS									
Contenido en API de la mezcla	0.0095			0.0069	0.0012				
CV del contenido de la mezcla						0.0176			
Contenido en agua de la mezcla						0.0102		0.0016	
Contenido en API del comprimido		0.0700		0.0084	0.0147				
Velocidad de Disolución	0.0014			0.1460				0.0017	
CV del contenido del comprimido	0.0234					0.0328			
Imp. A				0.0288					
Imp. B					0.0926				
Imp. C		0.0079			0.0033	0.0716	0.0170		
Otras Imp. Indiv.				0.0613				0.0039	
Imp. Totales		0.0900		0.0264	0.0295				

Tabla 4. 10: Resultados del estudio estadístico entre los factores de entrada (inputs) del proceso: características del API y parámetros de proceso; y su influencia en los factores de salida (outputs) del proceso: atributos de calidad de la mezcla final y de los núcleos para recubrimiento. En rojo factores con influencia negativa en la respuesta y en azul factores con efecto positivo.

4.3.3.- Espacio de diseño del proceso actual

Tras el estudio estadístico de la influencia de los inputs del proceso en los atributos de calidad del producto intermedio y final, se ha verificado la existencia de varios factores con una influencia estadísticamente significativa.

Acorde a los datos de la tabla 4.10, se puede comprobar que existen 2 factores que no influyen significativamente (nivel de significación $p \leq 0.05$) en ninguna de las respuestas estudiadas (outputs). Dichos factores son el tiempo de la fase de secado y la humedad final tras el proceso de enfriado. Con lo cual cualquier nivel del factor dentro del intervalo será correcto para obtener producto correcto. El resto de inputs presentan una influencia significativa en una o varias de las respuestas.

Bajo la misma premisa de estudio estadístico, tan sólo 1 de las respuestas no está influida significativamente por ninguno de los factores estudiados: la Impureza B. Puede concluirse entonces que seguramente, la impureza B presente en el producto final, es atribuible exclusivamente al API materia prima y no puede generarse durante el proceso de fabricación.

Los factores más importantes por su influencia en los outputs del proceso son los relativos a las características del principio activo: tamaño medio de partícula y % partículas mayores de 500 micras (ambas influyen significativamente en 4 respuestas) y el contenido en humedad del principio activo (influye significativamente en 3 respuestas).

A continuación se muestra el análisis de los factores principales con influencia significativa en los atributos de calidad del producto intermedio y producto final.

4.3.3.1.- Producto Intermedio

4.3.3.1.1.- Contenido en API

La especificación teórica en este caso es 121.4 mg/g granulado con un intervalo de aceptación de 115.3-127.5 mg/g. Puede observarse que el contenido va a depender de las características del API (tamaño de partícula y % partículas mayores a 500 μm) y de la cantidad de líquido aglutinante empleado en la granulación.

En la gráfica de 2 factores se ha marcado la zona que representa el espacio de diseño para el tamaño de partícula del API que sería entre 57 y 91 μm y respecto al % de retención > 500 μm sería entre el 0 y 0.5% (ver figura 4.47).

Contornos de Superficie de CONT MEZCLA

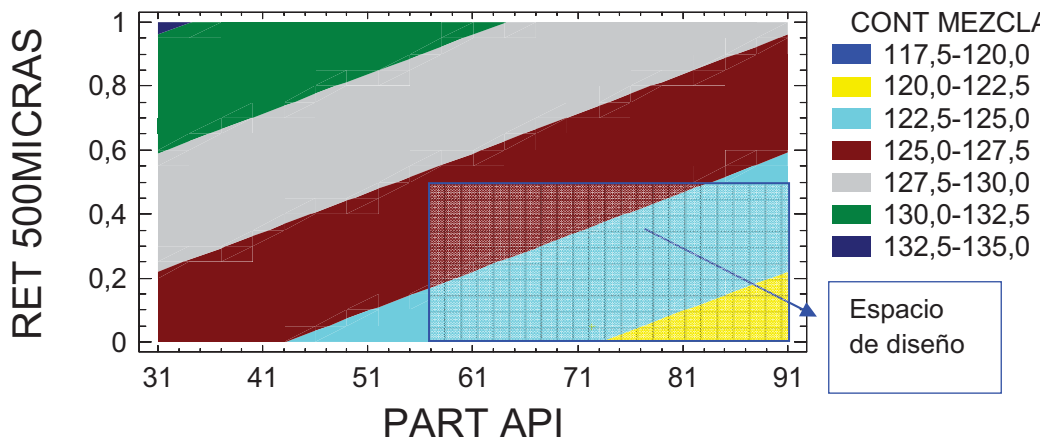


Figura 4.47: Contorno de superficie para el contenido de principio activo de la mezcla

Para estudiar el tercer factor se han confeccionado dos gráficas más, aunque la que pone en combinación los tres factores no alcanza para definir el espacio de diseño, sí lo hace la siguiente donde se puede observar que la cantidad aglutinante (Q) en nivel entre 2.5 l/min y 2.9 l/min para cualquier nivel de % de partículas retenido dará producto dentro de especificaciones (Ver figuras 4.48 y 4.49).

Gráfico de cubo para CONT MEZCLA

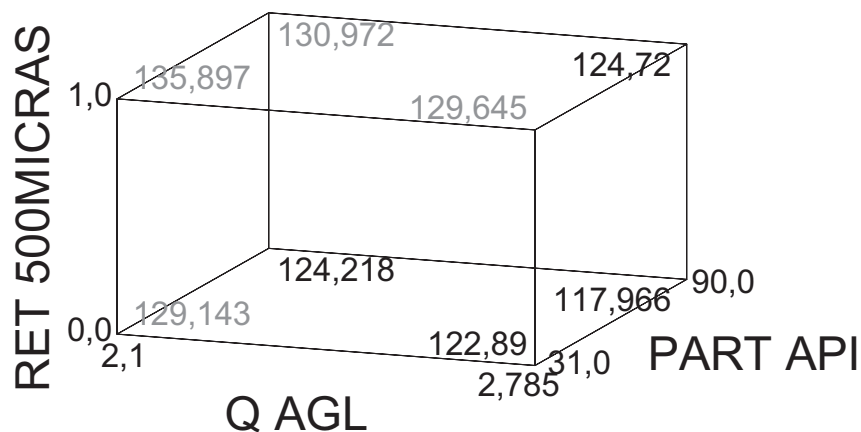


Figura 4.48: Gráfico de cubo para el contenido de principio activo de la mezcla

Superficie de Respuesta estimada CONT MEZCLA

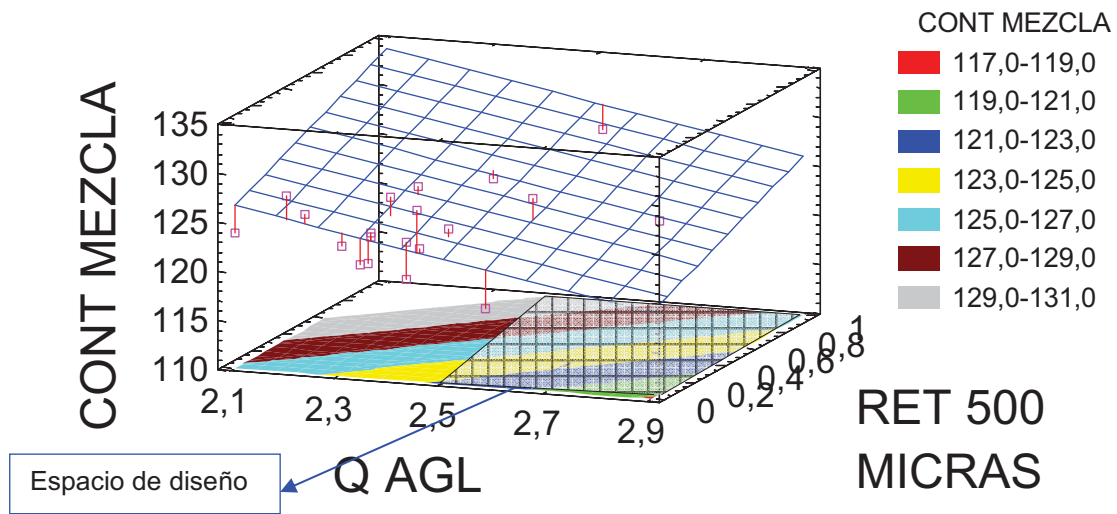


Figura 4.49: Superficie de respuesta para el contenido de principio activo de la mezcla

4.3.3.1.2.- Coeficiente de variación del contenido en API en la mezcla

La evaluación de la figura 4.50 muestra que la zona de trabajo que interesa mantener es la representada a la derecha, que es donde se ubican los Coeficientes de Variación más bajos. En este caso se propone trabajar con valores de humedad del principio activo entre 0.16-0.20% y a cualquier tiempo de mezclado del intervalo especificado.

Contornos de Superficie de CV MEZCLA

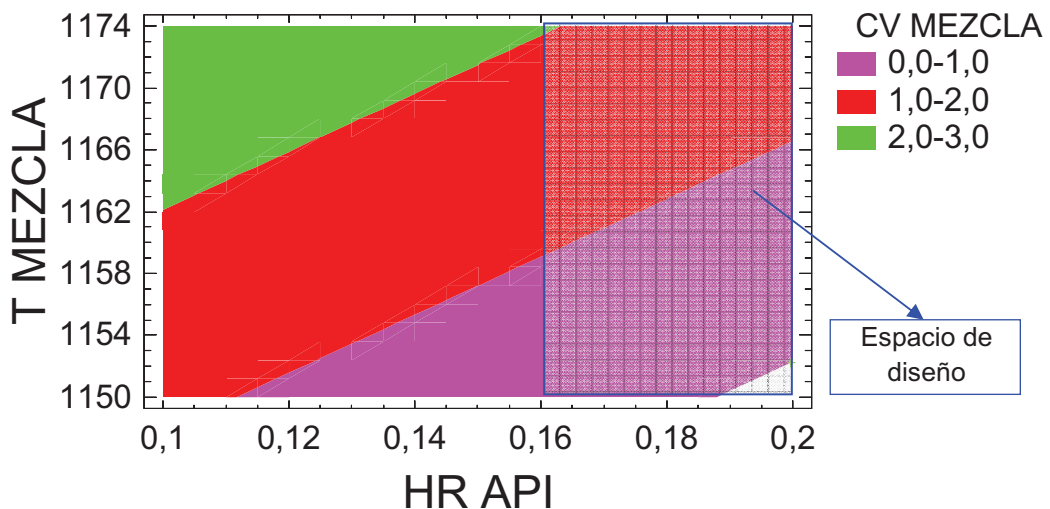


Figura 4.50: Contorno de superficie para coeficiente de variación del contenido de la mezcla

4.3.3.1.3.- Humedad de la mezcla

La humedad de la mezcla final interesa, desde el punto de vista del posterior proceso de compresión, que no sea excesivamente baja con lo cual convendrá que esté dentro de la zona verde (ver figura 4.51). El factor más influyente es la humedad del API (a mayor humedad del principio activo, mayor será la humedad de la mezcla final), de hecho toda el área de la gráfica cumpliría con las especificaciones. No obstante como espacio de diseño y zona de control se puede recomendar la humedad de secado entre 0.73-0.93% para obtener un gránulo no excesivamente húmedo y un contenido en humedad del principio activo situado entre 0.16 y 0.20%.

Contornos de Superficie de HR MEZCLA FINAL

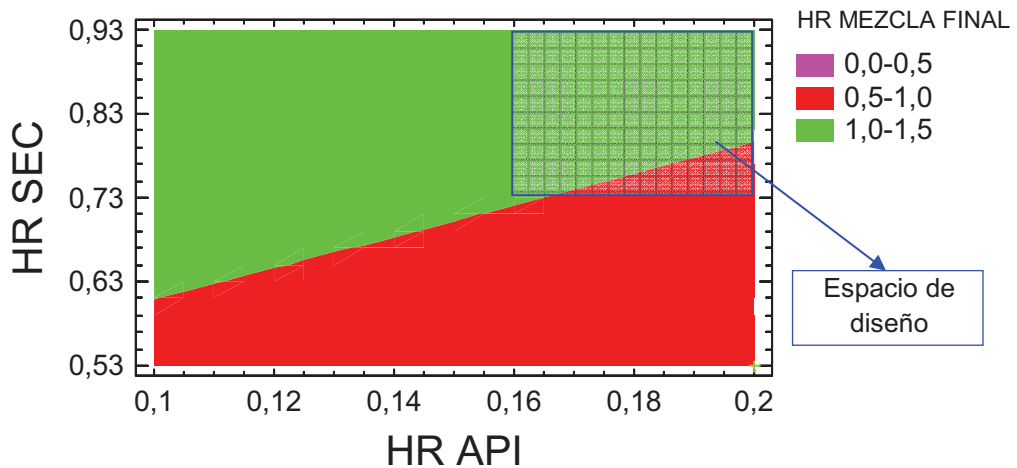


Figura 4.51: Contorno de superficie para humedad de la mezcla

En la figura 4.52 se muestra un gráfico de superficie de respuesta, donde se puede observar la relación entre las tres variables (Humedad Relativa de la mezcla final, Humedad Relativa del API y Humedad Relativa al final del proceso de secado).

Superficie de Respuesta estimada HR MEZCLA

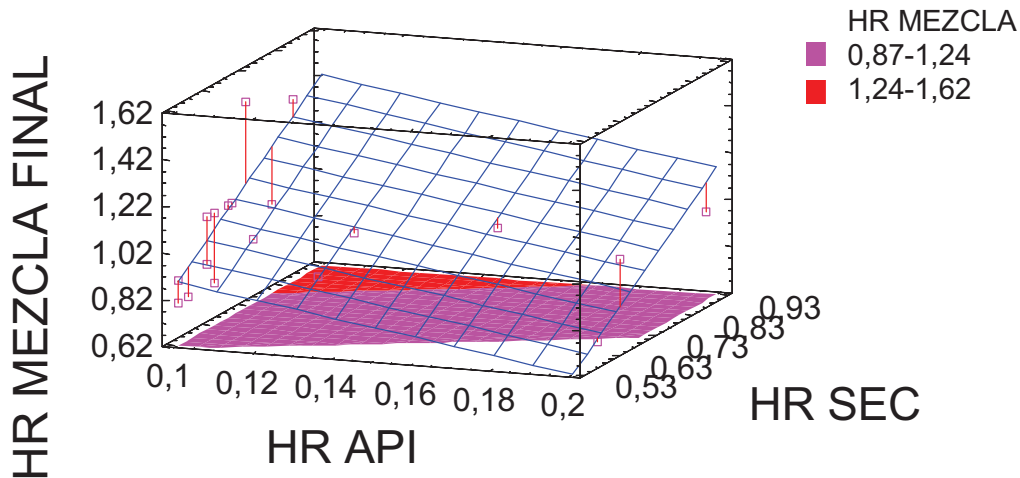


Figura 4.52: Superficie de respuesta para humedad de la mezcla

4.3.3.2.- Producto Final

4.3.3.2.1.- Contenido en API

El contenido teórico de almotriptán en el comprimido final es 12.5 mg y el intervalo de contenido aceptado debe estar entre 11.9-13.1 mg. Se evalúa el gráfico de superficie respuesta (figura 4.53), se puede observar que si se trabaja dentro de las zonas roja y verde siempre se obtendrán comprimidos dentro de especificaciones. Se debe trabajar preferiblemente en los valores que conforman el área roja: entre 70 y 91 micras de tamaño de partícula medio y entre 0.0-0.5% de partículas mayores de 500 micras.

Aunque puede comprobarse en el gráfico siguiente (ver figura 4.54) que a pesar de superar los intervalos propuestos anteriormente, todavía el producto obtenido va a ser correcto. Hay una excepción: si se parte de un tamaño de partícula medio muy pequeño y un porcentaje de partículas mayores de 500 micras alto, puede haber problemas para alcanzar el contenido en principio activo deseado en el comprimido. En base a todos estos condicionantes, se propone un espacio de diseño para estas variables de 41-91 micras de tamaño de partícula medio y entre 0.0-0.7% de partículas mayores de 500 micras.

Superficie de Respuesta estimada CONT API

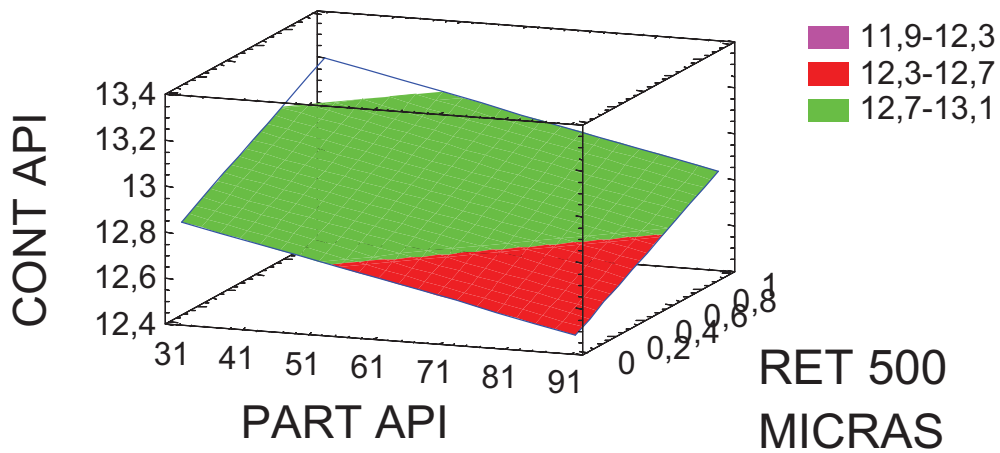


Figura 4.53: Superficie de respuesta para el contenido en API del comprimido.

Contornos de Superficie de CONT API

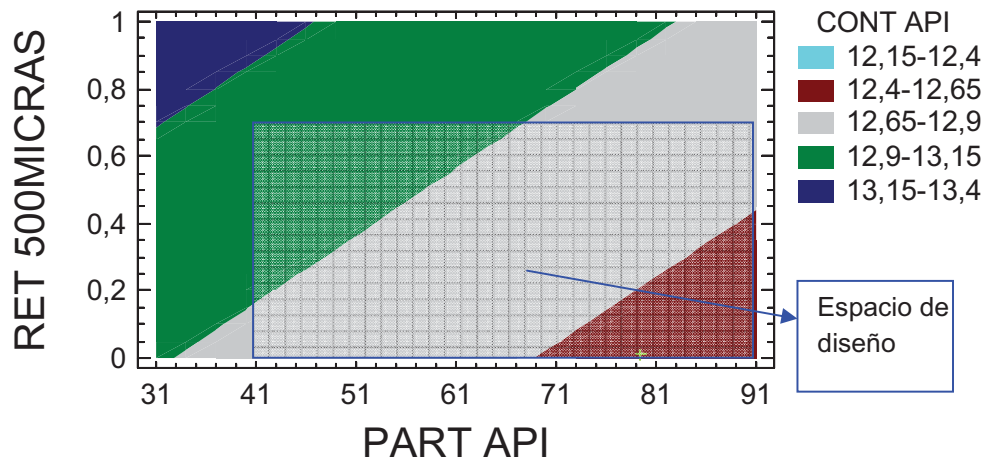


Figura 4.54: Contorno de superficie para el contenido en API del comprimido.

4.3.3.2.2.- Coeficiente de variación del contenido en API

El coeficiente de variación del contenido en API interesa que sea lo menor posible y por tanto obtener bajos porcentajes de variación o cercanos a cero. Para lograrlo, acorde a lo mostrado en la representación gráfica (figura 4.55), es necesario trabajar en la zona roja (izquierda de la gráfica). Por ello el espacio de diseño propuesto para estos inputs se situaría entre 2.1-2.9 l/min de cantidad de líquido aglutinante y entre 0.10-0.20% de cantidad de humedad en el principio activo de partida.

Contornos de Superficie de CV CONT

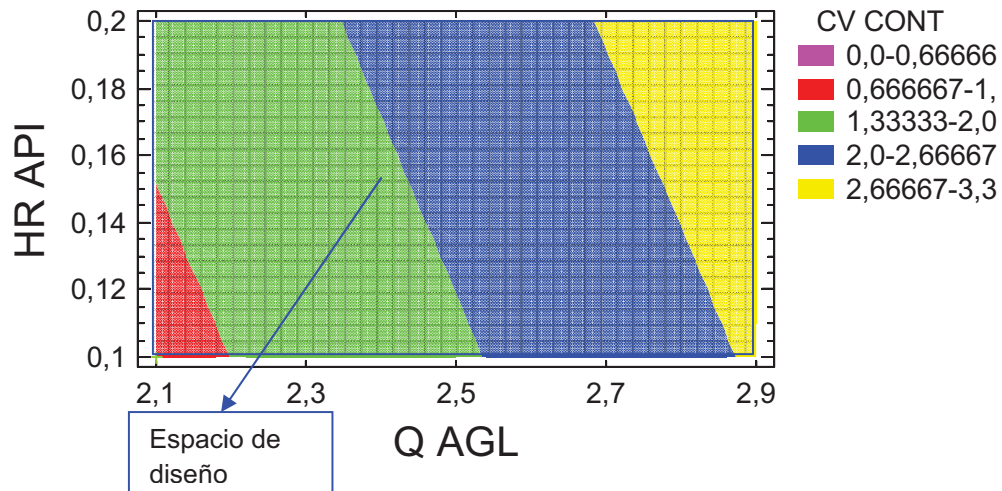


Figura 4.55: Contorno de superficie para el coeficiente de variación del contenido en API del comprimido.

4.3.3.2.3.- Velocidad de disolución

La revisión de la gráfica de superficie respuesta (figura 4.56) muestra que solo si se trabaja en los extremos de las dos variables, se pueden encontrar problemas con la velocidad de disolución (por valores demasiado bajos o demasiado altos). Por ello se propone como espacio de diseño para este atributo una cantidad de aglutinante entre 2.3 a 2.9 l/min y un contenido en humedad del principio activo de 0.53-0.73%.

Al revisar el gráfico de efectos principales (figura 4.57), se observa que los máximos niveles de disolución se obtienen cuando los factores están en su nivel inferior (parte izquierda de la recta).

Superficie de Respuesta estimada DISOL

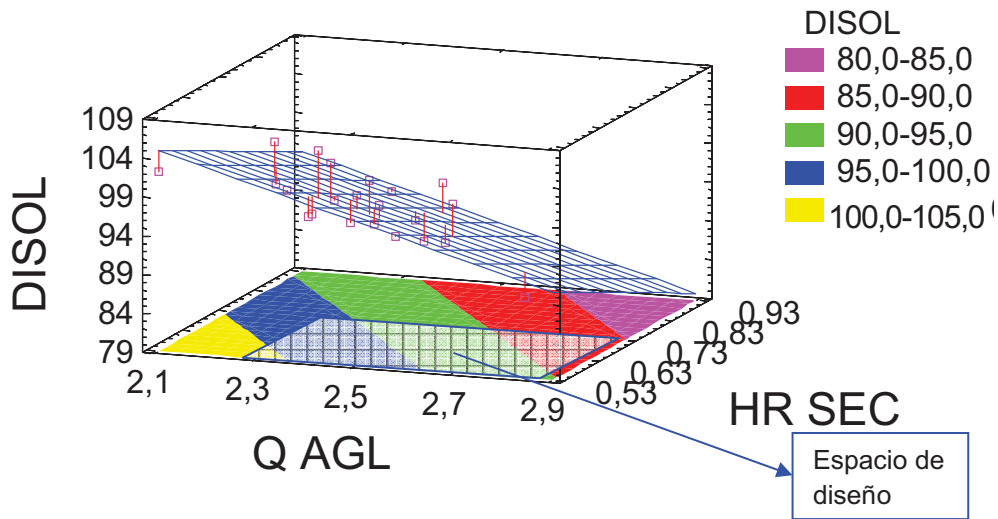


Figura 4.56: Superficie de respuesta para la velocidad de disolución del comprimido.

Gráfico de Efectos principales para DISOL

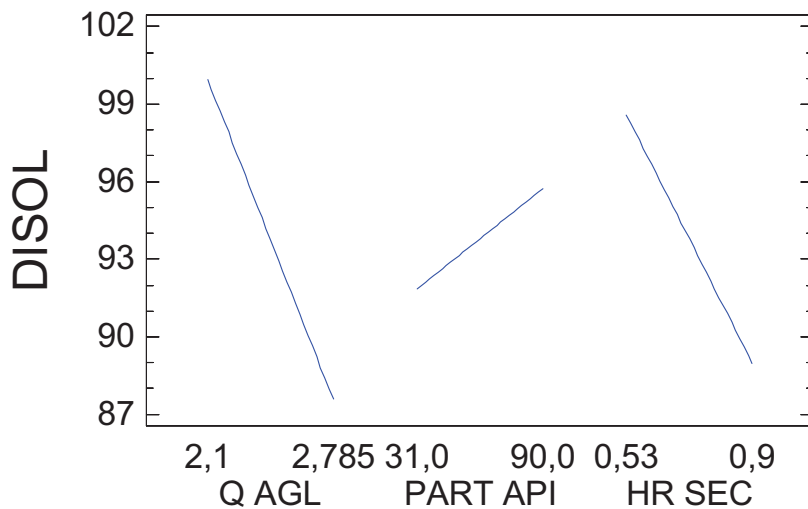


Figura 4.57: Gráfico de efectos principales para la velocidad de disolución del comprimido.

4.3.3.2.4.- Contenido en Impureza A

El contenido en impureza A del comprimido solo se ve afectado de forma significativa por el tamaño de partícula del API. En base a la especificación para dicha impureza ($\leq 0,1\%$), se puede observar que en toda la gráfica (figura 4.58) se obtiene un producto con las características de calidad requeridas. A fin de asegurar la menor cantidad de impureza posible, interesa que el API tenga

el menor tamaño medio de partícula, por lo que se propone para este atributo un intervalo de 31 a 65 μm para obtener el mínimo nivel de impureza.

Contornos de Superficie de IMP A

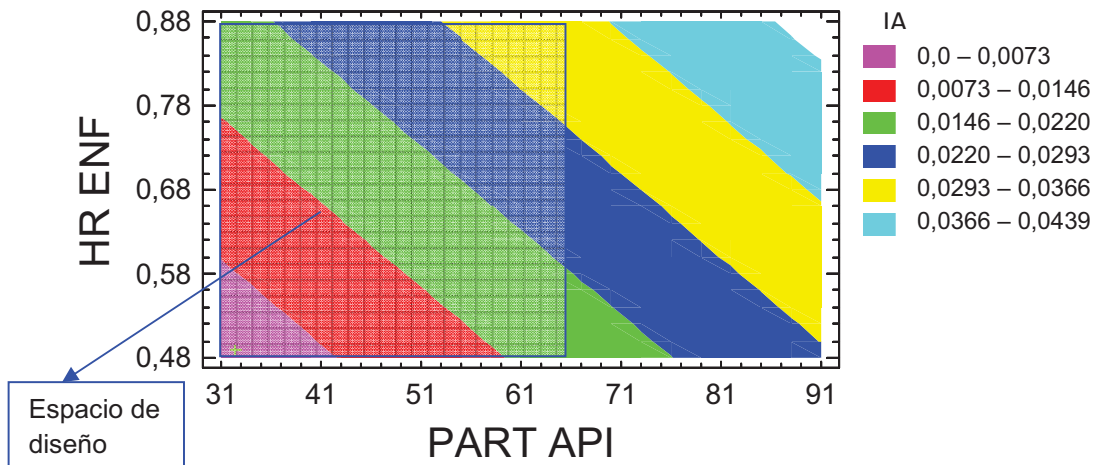


Figura 4.58: Contorno de superficie para contenido en Impureza A en el comprimido.

4.3.3.2.5.- Contenido en Impureza B

Tal y como se había comentado anteriormente, el contenido de la impureza B en el comprimido no está influenciado por ninguno de los inputs estudiados. Esto puede ser verificado en la figura 4.59, donde se observa como la respuesta obtenida es constante a lo largo del intervalo de los inputs frente a los que se ha estudiado. Se concluye que debe ser una impureza que ya viene con el API de partida y el proceso de elaboración del comprimido no tiene impacto en su formación.

Superficie de Respuesta estimada IMP B

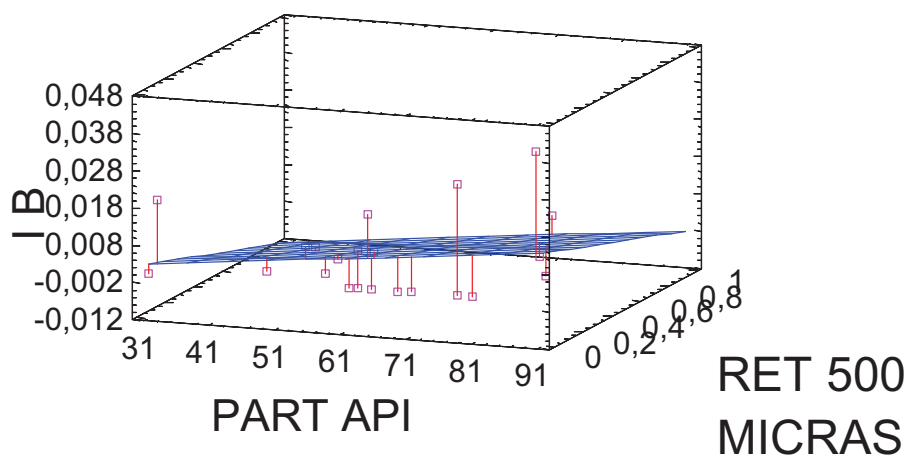


Figura 4.59: Superficie de respuesta para contenido en Impureza B en el comprimido.

4.3.3.2.6.- Contenido en Impureza C

El contenido en impureza C en el comprimido final está influenciado por tres factores significativos: el % de partículas $\geq 500 \mu\text{m}$, el consumo de potencia en el punto final del amasado y el tiempo de mezclado de la mezcla final. La especificación para este atributo es $\leq 0.1\%$. En este caso las gráficas (figuras 4.60, 4.61 y 4.62) relacionan solo 2 factores a la vez, pero puede observarse que todas las representaciones gráficas proporcionan un producto adecuado al nivel de calidad exigido. No obstante cabe destacar que para los tres factores indicados, si se trabaja en la zona de bajo consumo de potencia, bajo porcentaje de retención de partículas mayores de $500 \mu\text{m}$ y bajos tiempos de mezclado final, se obtienen valores de impureza C más elevados que al trabajar en las partes altas de los intervalos.

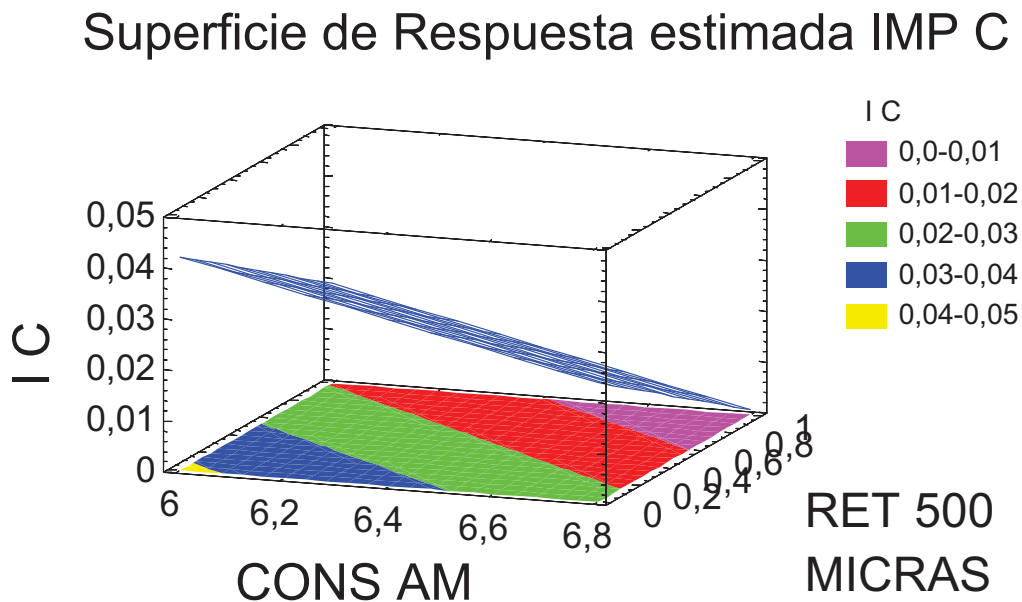


Figura 4.60: Superficie de respuesta para contenido en Impureza C en el comprimido (Consumo de potencia y Partículas mayores de $500 \mu\text{m}$).

Superficie de Respuesta estimada IMP C

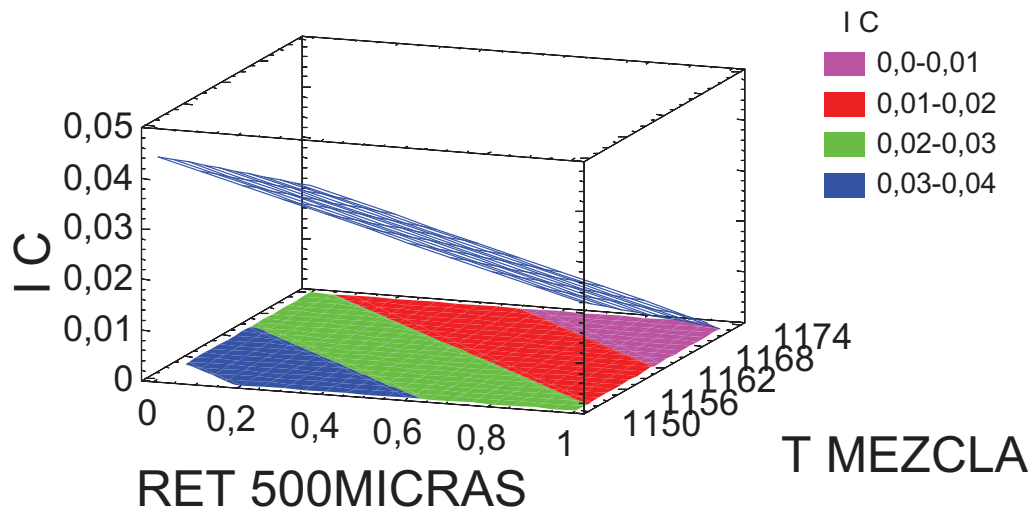


Figura 4.61: Superficie de respuesta para contenido en Impureza C en el comprimido.
(Partículas mayores de 500 μm y Tiempo de mezclado final).

Superficie de Respuesta estimada IMP C

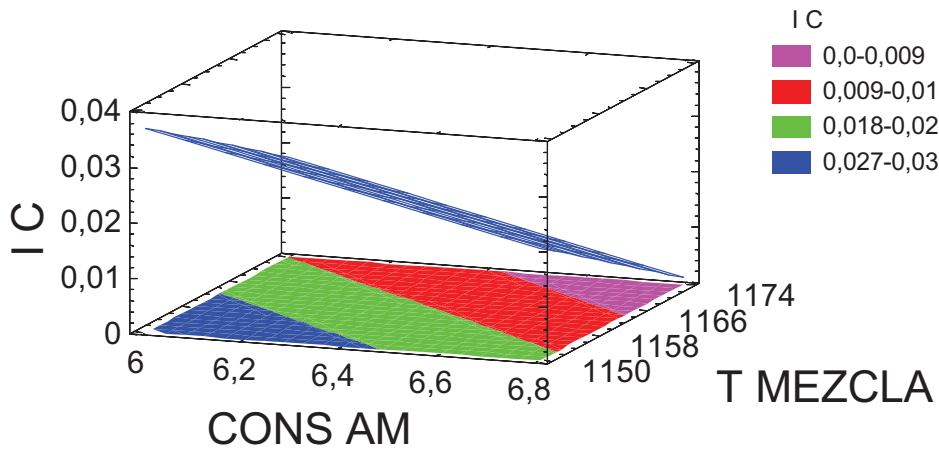


Figura 4.62: Superficie de respuesta para contenido en Impureza C en el comprimido.
(Consumo de potencia y Tiempo de mezclado final).

Al representar los tres factores en el mismo gráfico (figura 4.63) se puede observar en rojo las combinaciones de factores y valores que van a proporcionar los niveles más elevados de impureza C.

Gráfico de cubo para I C

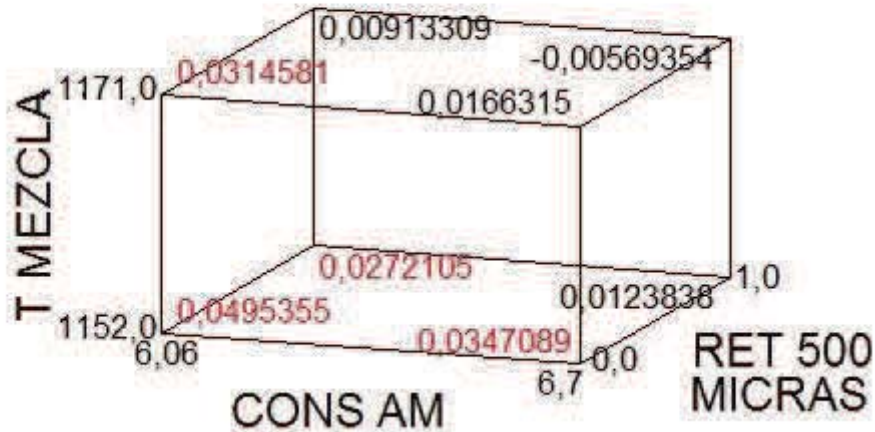


Figura 4.63: Gráfico de cubo para contenido en Impureza C en el comprimido. (Tiempo de mezclado final, Consumo de potencia, Partículas mayores de 500 μm).

Tras la evaluación del impacto de los factores en el contenido en impureza C, se propone como espacio de diseño para este atributo amasar hasta un consumo de potencia entre 6.6 y 6.8 kw/h; un porcentaje de partículas mayores de 500 μm entre 0.5 y 1%; y un tiempo de mezclado final entre 1160 y 1170 segundos.

4.3.3.2.7.- Contenido en Otras Impurezas Individuales

El contenido en otras impurezas individuales sólo se ve afectado por el contenido de humedad tras la fase de secado. La revisión del gráfico desarrollado (figura 4.64), permite establecer como espacio de diseño para este atributo, que la humedad final tras la fase de secado se sitúe entre 0.80 y 0.93%.

Contornos de Superficie de la Respuesta Estimada

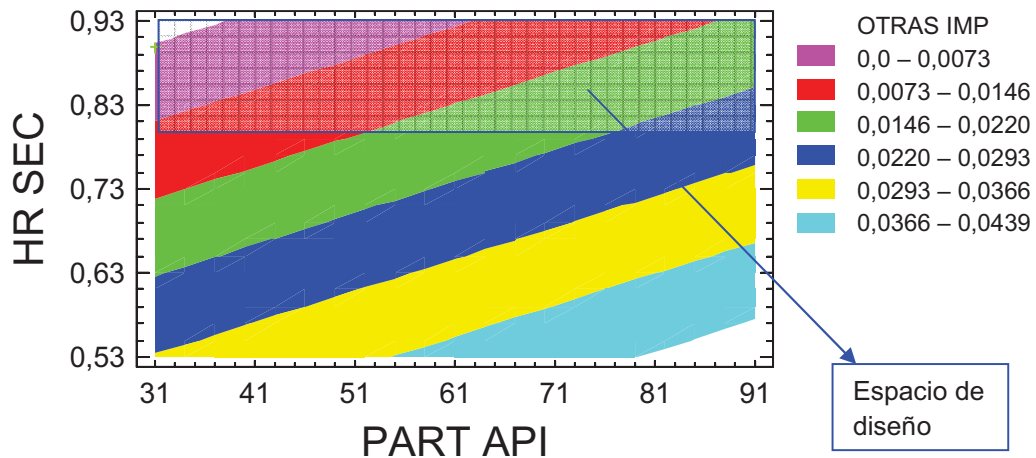


Figura 4.64: Contorno de superficie de respuesta para Otras impurezas individuales en el comprimido

4.3.3.2.8.- Contenido en Impurezas Totales

El contenido en impurezas totales se ve influenciado por dos factores: el tamaño medio de partícula y el porcentaje de partículas mayores de 500 μm . La revisión del gráfico generado (figura 4.65), demuestra que el comprimido obtenido va a satisfacer ampliamente el criterio establecido para este atributo de calidad. Se propone como espacio de diseño los intervalos de 31–71 μm de tamaño medio de partícula y 0.6-1.0% para partículas mayores de 500 μm .

Superficie de Respuesta estimada IMP T

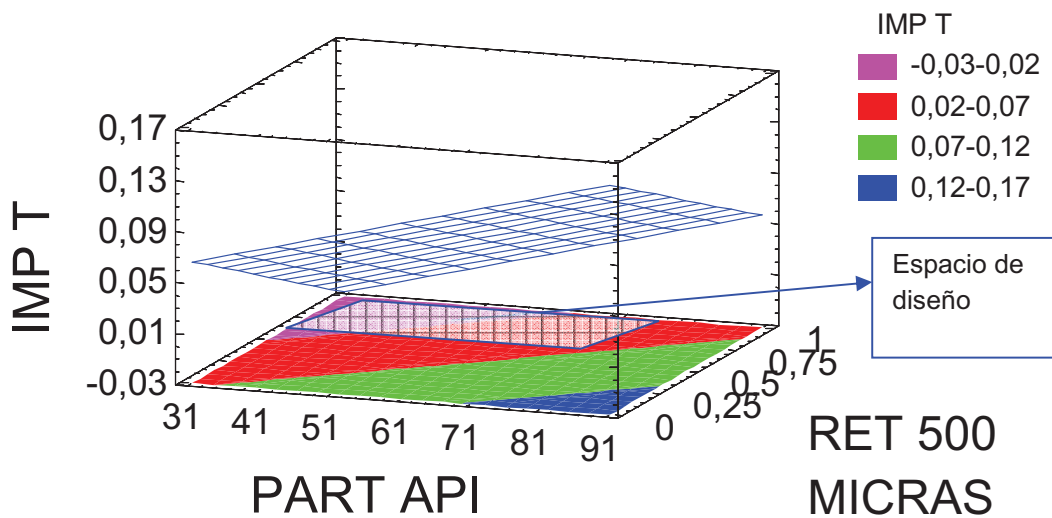


Figura 4.65: Superficie de respuesta para impurezas totales en individuales en el comprimido

4.3.4.- Estrategia experimental

Debido a la gran robustez del API y del método de fabricación objeto del estudio, se descarta, a priori, cualquier plan de control adicional a los existentes, ya que la variabilidad del proceso no justifica ninguna inversión adicional en el proceso actual.

A la luz de la información aportada por los datos de fábrica y de laboratorio se deduce que la forma de introducir mejoras en el proceso, pasan por la reducción de aquellos pasos que no sean estrictamente necesarios a fin de evitar etapas de proceso que puedan suponer posibles riesgos para el producto.

En el caso concreto del proceso de fabricación de núcleos de Almotriptán para recubrimiento, las posibilidades de mejora de este producto pasan por un cambio de la tecnología de fabricación empleada en el proceso y una reformulación del producto usando, por ejemplo, un sistema de experto de preformulación como el diagrama SeDeM.

Para poder implementar este cambio de formulación y de tecnología de fabricación, será necesario realizar una serie de etapas:

- 1) Estudio experimental de la idoneidad del principio activo Almotriptán para ser empleado en procesos de compresión directa, realizando todos los ensayos detallados en el sistema experto de preformulación SeDeM.
- 2) Estudio experimental, empleando la herramienta SeDeM, de las propiedades y características de posibles excipientes que pueden ser empleados para el proceso de compresión directa junto con el principio activo.
- 3) Estudio teórico de las propiedades del diagrama SeDeM de la posible mezcla entre el principio activo y cada uno de los posibles excipientes que se han caracterizado y por tanto están incluidos en el estudio.
- 4) Selección de las mezclas Almotriptán-Excipiente que sean consideradas como más óptimas y que con mayor probabilidad, permitirán obtener unos comprimidos para recubrimiento lo más semejantes posible a los obtenidos mediante el proceso actual de fabricación.
- 5) Fabricación de lotes de escala piloto (tamaño aproximado de 300 gramos de mezcla final) para cada una de las tres mezclas seleccionadas en el paso anterior.
- 6) Control de los atributos de calidad de los comprimidos elaborados en cada uno de los lotes fabricados. Estos controles incluyen parte de los controles en proceso y los ensayos de producto final realizados rutinariamente para el control de los comprimidos.

A partir de los resultados obtenidos en las etapas 5 y 6 se elaborarán las conclusiones oportunas acerca de si la herramienta SeDeM es adecuada o no para cambiar la tecnología de fabricación de comprimidos por granulación húmeda de productos ya comercializados y rediseñar el proceso de fabricación para emplear procesos de compresión directa.

4.3.5.- Parámetros del diagrama SeDeM de Almotriptán

4.3.5.1.- Resultados obtenidos

Se han realizado los ensayos necesarios para caracterizar el principio activo almotriptán siguiendo la metodología indicada en el apartado 4.2.1.2.2.

Los resultados primarios obtenidos de los ensayos de caracterización de almotriptán malato han sido los siguientes:

1) Densidad aparente (Da). La prueba ha sido realizada empleando un voluminómetro idéntico al indicado en la monografía 2.9.15 de la Farmacopea Europea [Ph.Eur. 7.0, 2011].

Peso= 100 gramos; Volumen= 171 ml

$$Da = \frac{100 \text{ g}}{171 \text{ ml}} = 0.58 \text{ g/ml}$$

2) Densidad compactada (Dc). La prueba ha sido realizada empleando un voluminómetro idéntico al indicado en la monografía 2.9.15 de la Farmacopea Europea [Ph.Eur. 7.0, 2011].

Peso= 100 gramos; Volumen= 115 ml

$$Dc = \frac{100 \text{ g}}{115 \text{ ml}} = 0.87 \text{ g/ml}$$

3) Índice de esponjosidad (Ie).

Da= 0.58 g/ml; Dc= 0.87 g/ml

$$Ie = \frac{0.87 - 0.58 \text{ g/ml}}{0.87 \times 0.58 \text{ g/ml}} = \frac{0.29 \text{ g/ml}}{0.50 \text{ g/ml}} = 0.58$$

4) Índice de Carr (IC).

Da= 0.58 g/ml; Dc= 0.87 g/ml

$$IC = \frac{0.87 - 0.58 \text{ g/ml}}{0.87 \text{ g/ml}} \times 100 = \frac{0.29 \text{ g/ml}}{0.87 \text{ g/ml}} \times 100 = 33.33\%$$

5) Índice de cohesividad (Icd). Se realiza una mezcla de malato de almotriptán con la mezcla de lubricantes descritos en la metodología SeDeM (Ver apartado 4.2.1.2.2.). La mezcla estandarizada de lubricantes se añade en una proporción del 3.5%, por lo que cada uno de los excipientes que la forman se encuentran en la siguiente proporción:

- Talco: 2.36%
- Aerosil® 200: 0.14%
- Estearato magnésico: 1.00%

Se mezclan 19.3 g de Almotriptán con 0.7 g de la mezcla anterior durante 2 minutos. A continuación se realizan comprimidos de 1 gramo de peso en una máquina de comprimir excéntrica con el formato de punzón plano de dimensiones 19x10mm (Equipo SDM Co8). Posteriormente se determina la dureza de los comprimidos obtenidos empleando un equipo automático de marca Erweka y modelo TBH 200. Los resultados obtenidos en el durómetro empleado, han de ser corregidos por un factor de 1.2952. La dureza final se calcula como la dureza media por el factor de corrección del equipo. Los resultados de esta prueba se detallan en la tabla 4.11 de este documento.

	Dureza (N)	Dureza media (N)	Dureza final (N)
Comp. 1	149.0	137.8	178.5
Comp. 2	138.9		
Comp. 3	156.4		
Comp. 4	112.6		
Comp. 5	132.3		

Tabla 4.11: Resultados del ensayo para determinar el parámetro de cohesividad del Almotriptán.

6) Índice de Hausner (IH).

Da= 0.58 g/ml; Dc= 0.87 g/ml

$$IH = \frac{0.87 \text{ g/ml}}{0.58 \text{ g/ml}} = 1.5$$

7) Ángulo de reposo (α). Para la realización de este ensayo, se ha empleado un embudo con las dimensiones descritas en el ensayo de ángulo de reposo detallado en el apartado 5.2 y en la monografía 2.9.36 de la Farmacopea Europea [Ph. Eur., 2011]. Se determinan experimentalmente las medidas del radio y la altura del cono para calcular el ángulo formado. Se realiza el ensayo por duplicado y se calcula la media de los resultados. En la tabla 4.12 se muestran los resultados y los cálculos de la determinación del ángulo de reposo.

	Réplica 1	Réplica 2
Radio 1 (mm)	40.22	39.01
Radio 2 (mm)	41.49	43.91
Radio 3 (mm)	39.46	37.83
Radio 4 (mm)	37.61	36.77
Media radio (mm)	39.69	39.38
Altura (mm)	40.24	43.67
Tangente α	1.013	1.108
Ángulo α (°)	45.37	47.93
Promedio valor α = 46.65		

Tabla 4.12: Resultados y cálculos de la determinación del ángulo de reposo

8) Tiempo de deslizamiento (t''). La prueba se ha realizado empleando un embudo tal y como se describe en la monografía 2.9.16 de la Farmacopea Europea [Ph.Eur. 7.0, 2011]. En la tabla 4.13 se muestran los resultados del ensayo de tiempo de deslizamiento.

	Tiempo de deslizamiento
Determinación 1	No desliza (tiempo ∞)
Determinación 2	No desliza (tiempo ∞)
Determinación 3	No desliza (tiempo ∞)
Promedio	No desliza (tiempo ∞)

Tabla 4.13: Resultados del ensayo de tiempo de deslizamiento

9) Humedad Relativa (%HR). La prueba ha sido realizada empleando una balanza automática de infrarrojos. Tras fijar la temperatura y el tiempo del ensayo, el equipo pesa automáticamente la muestra al inicio y al final y calcula la diferencia de peso en porcentaje. Se realiza el ensayo por duplicado. En la tabla 4.14 se muestran los resultados del ensayo.

	Determinación 1	Determinación 2
Peso inicial de la muestra	4.985 g	4.974 g
Temp. del ensayo	105 °C	105 °C
Tiempo del ensayo	180 minutos	180 minutos
Peso final de la muestra	4.976 g	4.965 g
Pérdida de agua	0.18 %	0.18 %
Promedio de los resultados	0.18%	

4.14: Resultados del ensayo de determinación de humedad relativa

10) Higroscopicidad (%H). Se realiza el ensayo en un desecador con las condiciones ambientales descritas en el apartado 4.2.1.2.2. La cantidad de agua captada por la sustancia tras 24 horas se determina por diferencia de peso entre el inicio y el fin del estudio. En la tabla 4.15 se muestra los resultados del ensayo de higroscopicidad.

Etapas	Peso
Peso del vidrio	12.791 g
Peso vidrio reloj + muestra inicial	13.873 g
Peso muestra inicial	1.082 g
Peso vidrio reloj + muestra tras 24 horas	13.874 g
Peso muestra tras 24 horas	1.083 g
Captación de agua	0.092%

Tabla 4.15 se muestra los resultados del ensayo de higroscopicidad

11) Determinación del porcentaje de partículas < 50 μm (%Pf). Se realiza el ensayo empleando un tamiz de 50 μm y se pasan 10 gramos de almotriptán polvo. Posteriormente, se pesa la fracción de polvo que ha atravesado el tamiz. Se muestran los resultados del ensayo en la tabla 4.16.

Tamiz (μm)	Peso inicial tamiz (g)	Peso final tamiz (g)	Peso Fracción (g)	%
50	304.2	308.5	4.3	43
< 50	349.3	355.0	5.7	57

Tabla 4.16: Resultados ensayo de porcentaje de partículas < 50 μm

12) Índice de homogeneidad ($I\theta$). Se prepara un tamizador vibratorio con tamices de 355 μm , 212 μm , 100 μm , 50 μm , se pesan 10 gramos y se conecta el sistema de vibración durante 10 minutos. Pasado dicho tiempo, se pesan las diferentes fracciones retenidas en cada tamiz. Los resultados de este ensayo se encuentran detallados en la tabla 4.17.

Intervalo (μm)	Peso inicial tamiz (g)	Peso final tamiz (g)	Peso Fracción (g)	%
500-355	325,3	326,1	0,8	8,33
355-212	314,6	317,4	2,8	29,17
212-100	303,4	307,5	4,1	42,71
100-50	301,7	303,5	1,8	18,75
50-0	360,4	360,5	0,1	1,04

Tabla 4.17: Resultados (en gramos) obtenidos del ensayo de perfil granulométrico realizado para calcular el Índice de homogeneidad

Con los valores obtenidos y aplicando la fórmula descrita en el punto del índice de homogeneidad del apartado 4.2.1.2.2, se calcula el índice, cuyo valor resultante es: 0.0055.

A partir de estos datos primarios, se calculan los valores de los radios para poder representar la materia en el diagrama SeDeM acorde a lo indicado en la tabla 4.6 (Factores de conversión para obtener el valor de los radios (r) del diagrama SeDeM). En la tabla 4.18 se muestra la conversión de los resultados primarios obtenidos a los radios del diagrama SeDeM.

Parámetros	Resultados experimentales	Valores de "r"
Densidad aparente (Da)	0.58 g/ml	5.80
Densidad compactada (Dc)	0.87 g/ml	8.70
Índice de esponjosidad (Ie)	0.58	4.83
Índice de Carr (IC)	33.33%	6.67
Índice de cohesividad (Icd)	178.5 N	8.93
Índice de Hausner (IH)	1.5	7.50
Ángulo de reposo (α)	46.65°	0.67
Tiempo de deslizamiento (t")	∞ segundos	0.00
Humedad Relativa (%HR)	0.18%	9.82
Higroscopicidad (%H)	0.092%	9.96
Partículas < 50 μ m (%Pf)	57%	0.00
Índice de homogeneidad (I θ)	0.0055	2.75

Tabla 4.18: Conversión de resultados experimentales de Almotriptán para la obtención de los radios del diagrama SeDeM

A partir de los valores de radio calculados, se representa el diagrama SeDeM del principio activo Almotriptán (ver figura 4.66)

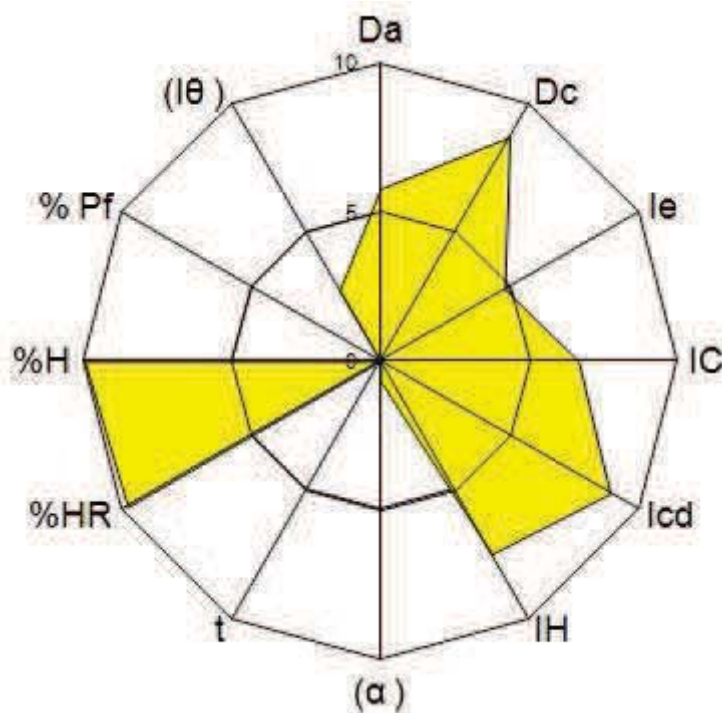


Figura 4.66: Diagrama SeDeM de Almotriptán

4.3.5.2.- Cálculo de Parámetros SeDeM e IGC

A) Factores de Incidencia SeDeM. A partir de los valores de radio calculados previamente, se procede a calcular los valores de los factores de incidencia que conforman el sistema SeDeM de caracterización de sustancias pulverulentas, acorde a los cálculos definidos en el apartado 4.2.1.2.3.

A.1.- Factor de Incidencia dimensional.

$$F_{\text{dimens}} = \text{Promedio (Da;Dc)} = 7.25$$

A.2.- Factor de Incidencia compresibilidad.

$$F_{\text{compres}} = \text{Promedio (Ie;IC;Icd)} = 6.81$$

A.3.- Factor de incidencia deslizamiento/fluidez.

$$F_{\text{deslizam}} = \text{Promedio (IH;\alpha;t)} = 2.72$$

A.4.- Factor de Incidencia lubricación/estabilidad.

$$F_{\text{lub/estab}} = \text{Promedio (\%HR;\%H)} = 9.89$$

A.5.- Factor de Incidencia lubricación/dosificación.

$$F_{\text{lub/dosif}} = \text{Promedio (\%Pf;I\theta)} = 1.38$$

B) Índices de aceptación SeDeM. A partir de los valores de los factores de incidencia calculados previamente, se procede a calcular los valores de los índices de aceptación que conforman el sistema SeDeM de caracterización de sustancias pulverulentas, acorde a los cálculos definidos en el apartado 4.2.1.2.4.

B.1.- Índice Paramétrico (IP).

$$IP = 7/12 = 0.58$$

B.2.- Índice de Perfil Paramétrico (IPP).

$$IPP = 65.64/12 = 5.47$$

B.3.- Índice de Buena Compresión (IGC).

$$IGC = 5.47 \times 0.952 = 5.21$$

4.3.6.- Parámetros del diagrama SeDeM de Excipientes

4.3.6.1.- Resultados obtenidos por familias de excipientes

Se ha comprobado que el mero hecho de pertenecer a una familia química, no otorga a los excipientes las mismas características que el resto de integrantes, por lo que las propiedades de cada materia concreta han de ser verificadas

experimentalmente. Incluso a veces existen diferencias entre lotes de un mismo excipiente que pueden ser detectados por la herramienta SeDeM.

Todos los excipientes que se han incluido dentro del trabajo de investigación forman parte del inventario de materiales que actualmente tiene el laboratorio Almirall S.A. en su stock, por lo que no ha sido necesario aumentar el número de materiales del inventario actual.

A continuación se muestran, para cada una de las diferentes familias químicas de excipientes incluidas en el estudio, los resultados obtenidos tras la realización de los ensayos incluidos en el sistema SeDeM.

A) Almidón y derivados

Dentro de esta familia se han incluido dos excipientes: Almidón de maíz y el Starch 1500® que es un excipiente compuesto por almidón de maíz pregelatinizado. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.19.

Parámetro	Resultados experimentales de excipientes: Almidón y derivados	
	Almidón de maíz	Starch 1500®
Da	0.52 g/ml	0.62 g/ml
Dc	0.64 g/ml	0.78 g/ml
le	0.35	0.33
IC	18.66%	20.49%
Icd	45.4 N	113.5 N
IH	1.23	1.26
α	42.79°	24.12°
t''	No desliza	5 segundos
%HR	12.01%	10.00%
%H	4.10%	5.083%
%Pf	97%	62%
I θ	0.0310	0.0133

Tabla 4.19: Resultados experimentales de los parámetros de la familia de Almidón y derivados

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.20.

Parámetros	Valores de radio: Almidón y derivados	
	Almidón de maíz	Starch 1500®
Da	5.23	6.21
Dc	6.43	7.81
le	2.97	2.75
IC	3.73	4.10
lcd	2.27	5.65
IH	8.85	8.71
α	1.44	5.18
t''	0.00	7.50
%HR	0.00	0.00
%H	7.95	7.46
%Pf	0.00	0.00
I θ	10.00	6.65

Tabla 4.20: Valores de radio para las materias de Almidón y derivados

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.21):

Incidencia	Factores de incidencia e índices: Almidón y derivados	
	Almidón de maíz	Starch 1500®
Dimens	5.83	7.01
Compres	2.99	4.17
Deslizam	3.43	7.13
Lub/estab	3.98	3.73
Lub/dosif	5.00	3.33
IP	0.42	0.67
IPP	4.07	5.17
IGC	3.88	4.92

Tabla 4.21: Factores de incidencia e Índices de Almidón y derivados

B) Celulosa y derivados

Dentro de esta familia se han estudiado el Avicel PH 102® y el Ethocel® N22. Dichos excipientes están compuestos de celulosa microcristalina y etilcelulosa respectivamente, tal y como se indica en el apartado 4.1.2.2. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.22.

Resultados experimentales de excipientes: Celulosa y derivados		
Parámetros	Avicel PH 102®	Ethocel® N22
Da	0.44 g/ml	0.63 g/ml
Dc	0.52 g/ml	0.75 g/ml
le	0.38	0.26
IC	16.64%	16.38%
lcd	379.0 N	418.8N
IH	1.20	1.20
α	27.71°	30.28°
t''	6.33 segundos	4.66 segundos
%HR	4.79%	1.74%
%H	4.39%	0.61%
%Pf	20%	3%
I θ	0.0091	0.0020

Tabla 4.22: Resultados experimentales de los parámetros de la familia de celulosa y derivados

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.23.

Valores de radio: Celulosa y derivados		
Parámetros	Avicel PH 102®	Ethocel® N22
Da	4.36	6.28
Dc	5.23	7.51
le	3.18	2.17
IC	3.33	3.28
lcd	10.00	10.00
IH	9.00	9.02
α	4.46	3.94
t''	6.84	7.67
%HR	5.21	8.26
%H	7.81	9.70
%Pf	5.92	9.36
I θ	4.55	1.00

Tabla 4.23: Valores de radio para las materias de celulosa y derivados

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.24):

Factores de incidencia e índices: Celulosa y derivados		
Incidencia	Avicel PH 102®	Ethocel® N22
Dimens	4.80	6.90
Compres	5.50	5.15
Deslizam	6.77	6.88
Lub/estab	6.51	8.98
Lub/dosif	5.24	5.18
IP	0.58	0.67
IPP	5.82	6.52
IGC	5.54	6.20

Tabla 4.24: Factores de incidencia e Índices de celulosa y derivados

C) Fosfatos cálcicos y derivados

Los excipientes caracterizados en el estudio son fosfatos cálcicos dibásicos que se diferencian por las moléculas de agua que forman parte de la estructura. Se han estudiado tanto excipientes anhidros (A-TAB® y Fosfato cálcico dibásico anhidro) como con dihidrato (Emcompress®). Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.25.

Resultados experimentales de excipientes: Fosfatos cálcicos y derivados			
Parámetros	A-TAB®	Emcompress®	Fosfato cálcico dibásico anhidro
Da	0.74 g/ml	0.87 g/ml	0.83 g/ml
Dc	0.89 g/ml	1.041 g/ml	1.36 g/ml
le	0.23	0.19	0.48
IC	17.23%	16.14%	39.27%
lcd	64.6 N	109.4 N	80.2 N
IH	1.21	1.19	1.65
α	23.64°	16.98°	48.98°
t''	2 segundos	1 segundo	No desliza
%HR	0.83%	6.95%	0.39%
%H	0.25%	0.00%	0.10%
%Pf	3%	4%	61%
I θ	0.0075	0.0150	0.0097

Tabla 4.25: Resultados experimentales de los parámetros de la familia de fosfatos cálcicos y derivados

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.26.

Parámetros	Valores de radio: Fosfatos cálcicos y derivados		
	A-TAB®	Emcompress®	Fosfato cálcico dibásico anhidro
Da	7.40	8.73	8.26
Dc	8.94	10.00	10.00
le	1.94	1.54	3.96
IC	3.45	3.23	7.85
lcd	3.23	5.45	4.01
IH	8.96	9.04	6.77
α	5.27	6.60	0.20
t''	9.00	9.50	0.00
%HR	9.17	3.91	9.61
%H	9.88	10.00	9.95
%Pf	9.40	9.19	0.00
I θ	3.75	7.50	4.85

Tabla 4.26: Valores de radio para las materias de fosfato cálcico y derivados

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.27):

Incidencia	Factores de incidencia e índices: Fosfatos cálcicos y derivados		
	A-TAB®	Emcompress®	Fosfato cálcico dibásico anhidro
Dimens	8.17	9.37	9.13
Compres	2.87	3.41	5.27
Deslizam	7.74	8.38	2.32
Lub/estab	9.52	6.95	9.78
Lub/dosif	6.58	8.35	2.43
IP	0.67	0.75	0.50
IPP	6.70	7.06	5.46
IGC	6.38	6.72	5.19

Tabla 4.27: Factores de incidencia e Índices de fosfatos cálcicos y derivados

D) Glucosa y otros azúcares

Los excipientes integrantes de este grupo son aquellos que están relacionados con la estructura de los azúcares comunes presentes en la naturaleza. Las materias estudiadas son la glucosa anhidra, el manitol y dos excipientes fabricados a partir del sorbitol pero con diferente tamaño de partícula media entre ellos. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.28.

Resultados experimentales de excipientes: Glucosa y otros azúcares				
Parámetros	Glucosa anhidra	Manitol 60®	Neosorb 100/T®	Neosorb 60/W®
Da	0.60 g/ml	0.51 g/ml	0.63 g/ml	0.63 g/ml
Dc	0.90 g/ml	0.67 g/ml	0.76 g/ml	0.79 g/ml
le	0.57	0.46	0.28	0.32
IC	33.59%	23.42%	17.44%	20.30%
l _{cd}	39.4 N	56.0 N	363.0 N	456.0 N
I _H	1.51	1.31	1.21	1.26
α	51.63°	46.11°	21.37°	22.14°
t''	No desliza	No desliza	2 segundos	2.33 segundos
%HR	0.12%	0.11%	0.40%	0.47%
%H	0.19%	0.06%	9.31%	10.01%
%Pf	95%	73%	68%	95%
I _θ	0.0046	0.0159	0.0154	0.0150

Tabla 4.28: Resultados experimentales de los parámetros de la familia de glucosa y otros azúcares

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.29.

Valores de radio: Glucosa y otros azúcares				
Parámetros	Glucosa anhidra	Manitol 60®	Neosorb 100/T®	Neosorb 60/W®
Da	5.95	5.10	6.25	6.32
Dc	8.96	6.66	7.57	7.93
le	4.71	3.83	2.32	2.68
IC	6.72	4.68	3.49	4.06
l _{cd}	1.97	2.80	10.00	10.00
I _H	7.47	8.47	8.94	8.73
α	0.00	0.78	5.73	5.57
t''	0.00	0.00	9.00	8.84
%HR	9.88	9.89	9.60	9.53
%H	9.91	9.97	5.35	5.00
%Pf	0.00	0.00	0.00	0.00
I _θ	2.30	7.95	7.70	7.50

Tabla 4.29: Valores de radio para las materias glucosa y otros azúcares

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.30):

Factores de incidencia e índices: Glucosa y otros azúcares				
Incidencia	Glucosa anhidra	Manitol 60®	Neosorb 100/T®	Neosorb 60/W®
Dimens	7.46	5.88	6.91	7.13
Compres	4.46	3.77	5.27	5.58
Deslizam	2.49	3.08	7.89	7.71
Lub/estab	9.89	9.93	7.47	7.26
Lub/dosif	1.15	3.98	3.85	3.75
IP	0.50	0.50	0.75	0.67
IPP	4.82	5.01	6.33	6.35
IGC	4.59	4.77	6.03	6.04

Tabla 4.30: Factores de incidencia e Índices de glucosa y otros azúcares

E) Lactosa y derivados

En esta familia se incluyen un número grande de excipientes, lo que da una idea de la importancia y el amplio uso de este tipo de excipientes en la industria farmacéutica. Las materias estudiadas básicamente son o bien lactosas anhidras o bien lactosas monohidrato que han sufrido o no, algún proceso de modificación para mejorar sus propiedades. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.31.

Resultados experimentales de excipientes: Lactosa y derivados						
Parámetros	Granulac® 200 EP D80	Lactose fast flo®	Lactosa monohidrato	Lactosa anhidra	Spherolac® 100/EP D30	Tablettose® 80
Da	0.53 g/ml	0.58 g/ml	0.63 g/ml	0.67 g/ml	0.70 g/ml	0.59 g/ml
Dc	0.80 g/ml	0.68 g/ml	0.90 g/ml	0.85 g/ml	0.83 g/ml	0.71 g/ml
le	0.63	0.25	0.50	0.31	0.22	0.29
IC	33.50%	14.37%	30.86%	20.78%	15.49%	17.23%
lcd	25.4 N	371.2 N	49.0 N	249.6 N	46.0 N	64.6 N
IH	1.50	1.17	1.45	1.26	1.18	1.21
α	51.82°	18.64°	47.80°	35.78°	22.43°	20.47°
t"	No desliza	3.33 segundos	No desliza	6.66 segundos	2.33 segundos	2.00 segundos
%HR	4.47%	5.23%	4.00%	0.19%	3.75%	4.57%
%H	0.0%	0.0%	0.0%	0.32%	0.0%	0.0%
%Pf	91%	11%	35%	13%	6%	35%
I θ	0.0378	0.0731	0.0296	0.0050	0.0141	0.0053

Tabla 4.31: Resultados experimentales de los parámetros de la familia de lactosa y derivados

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.32.

Parámetros	Valores de radio: Lactosa y derivados					
	Granulac [®] 200 EP D80	Lactose fast flo [®]	Lactosa monohidrato	Lactosa anhidra	Spherolac [®] 100/EP D30	Tablettose [®] 80
Da	5.34	5.78	6.25	6.71	7.04	5.91
Dc	8.03	6.75	9.04	8.47	8.33	7.14
le	5.23	2.07	4.12	2.58	1.83	2.43
IC	6.70	2.87	6.17	4.16	3.10	3.45
lcd	1.27	10.00	2.45	10.00	2.30	3.20
IH	7.48	9.16	7.77	8.69	9.08	8.96
α	0.00	6.27	0.44	2.84	5.51	5.91
t"	0.00	8.34	0.00	6.67	8.84	9.00
%HR	3.95	3.41	4.29	0.95	6.25	5.43
%H	10.00	10.00	10.00	9.84	10.00	10.00
%Pf	0.00	7.82	3.00	7.43	8.80	3.07
Iθ	10.00	10.00	10.00	2.50	7.05	2.65

Tabla 4.32: Valores de radio para las materias lactosa y derivados

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.33):

Incidencia	Factores de incidencia e índices: Lactosa y derivados					
	Granulac [®] 200 EP D80	Lactose fast flo [®]	Lactosa monohidrato	Lactosa anhidra	Spherolac [®] 100/EP D30	Tablettose [®] 80
Dimens	6.69	6.27	7.65	7.59	7.69	6.53
Compres	4.40	4.98	4.25	5.58	2.41	3.02
Deslizam	2.49	7.92	2.74	6.07	7.81	7.96
Lub/estab	7.77	7.39	8.00	9.83	8.13	7.72
Lub/dosif	5.00	8.91	6.50	4.96	7.93	2.86
IP	0.67	0.75	0.58	0.67	0.75	0.58
IPP	4.96	6.99	5.44	6.64	6.51	5.60
IGC	4.73	6.65	5.18	6.32	6.20	5.33

Tabla 4.33: Factores de incidencia e índices de lactosa y derivados

F) Otros excipientes

Dentro de este grupo se han incluido dos excipientes que, debido a su composición química, no pueden agruparse o incluirse en ninguno de los grupos antes mencionados. Los dos compuestos son sales inorgánicas: carbonato cálcico y fosfato magnésico dibásico. Los resultados experimentales se muestran en la tabla 4.34.

Parámetros	Resultados experimentales de excipientes: Otros	
	Carbonato cálcico	Fosfato magnésico dibásico
Da	0.41 g/ml	0.52 g/ml
Dc	0.61 g/ml	0.73 g/ml
le	0.79	0.57
IC	32.51%	29.36%
lcd	0.0 N	0.0 N
IH	1.48	1.42
α	42.46°	54.90°
t''	No desliza	No desliza
%HR	0.38%	0.66%
%H	0.0%	0.02%
%Pf	77%	66%
I θ	0.0157	0.0169

Tabla 4.34: Resultados experimentales de los parámetros de carbonato cálcico y fosfato magnésico dibásico

A continuación se muestran los valores de radio calculados a partir de los resultados experimentales. Los cálculos han sido realizados empleando los factores de conversión detallados en la tabla 4.6. Los valores de los radios para estas materias se muestran en la tabla 4.35.

Parámetros	Valores de radio: Otros	
	Carbonato cálcico	Fosfato magnésico dibásico
Da	4.11	5.15
Dc	6.09	7.29
le	6.59	4.75
IC	6.50	5.87
lcd	0.00	0.00
IH	7.59	7.92
α	1.51	0.00
t''	0.00	0.00
%HR	9.63	9.34
%H	10.00	9.99
%Pf	0.00	0.00
I θ	7.85	8.45

Tabla 4.35: Valores de radio para carbonato cálcico y fosfato magnésico dibásico

Por último, se muestran los resultados de los factores de incidencia y de los índices de aceptación calculados para cada uno de los excipientes (ver tabla 4.36):

Incidencia	Factores de incidencia e índices: Otros	
	Carbonato cálcico	Fosfato magnésico dibásico
Dimens	5.10	6.22
Compres	4.36	3.54
Deslizam	3.03	2.64
Lub/estab	9.81	9.67
Lub/dosif	3.93	4.23
IP	0.58	0.58
IPP	4.99	4.90
IGC	4.75	4.66

Tabla 4.36: Factores de incidencia e Índices de carbonato cálcico y fosfato magnésico dibásico

4.3.7.- Estudio de las propiedades de las fórmulas propuestas

A partir de todos los datos obtenidos en la fase experimental de caracterización del principio activo y los diferentes excipientes estudiados se va a realizar un estudio sistemático de las posibles formulaciones que podrían realizarse a fin de evaluar cuál o cuáles son las más viables y por tanto las elegidas para ser empleadas en el siguiente paso: la realización de pequeños lotes de escala piloto.

4.3.7.1.- Selección de los excipientes más adecuados para el escalado a lotes piloto

En base a los resultados experimentales obtenidos acerca del almotriptán, se ha observado que presenta deficiencias en los parámetros de Deslizamiento (valor calculado: 2.72) y Lubricación/Dosificación (valor: 1.38).

Por ello, es necesario diseñar una formulación que sea capaz de corregir los parámetros considerados deficientes del principio activo.

Para lograr un enfoque sistemático en el diseño de fórmulas, el sistema SeDeM emplea una fórmula que relaciona el valor de la propiedad que se quiere corregir del principio activo, el valor de la misma propiedad para el excipiente y el valor objetivo buscado de la propiedad (donde al menos se busca obtener un valor de 5.00). La fórmula se desarrolla como se muestra a continuación [Suñé Negre et al., 2008]:

$$\% \text{ de Excipiente a añadir (\%CP)} = 100 - \left\{ \frac{|R_{\text{Excip}} - R_{\text{Obj}}|}{|R_{\text{Excip}} - R_{\text{Alm}}|} \times 100 \right\}$$

Donde:

% CP= Cantidad de excipiente a añadir en %

R_{Alm}= Valor del radio a corregir en Almotriptán.

R_{Excip} = Valor del radio del excipiente del parámetro que quiere ser corregido.
 R_{Obj} = Valor mínimo deseado del parámetro a corregir en la mezcla resultante, normalmente 5.00

Siguiendo la fórmula descrita anteriormente, se procede a calcular el % de excipiente a añadir (%CP) de cada uno de los excipientes estudiados para compensar las propiedades deficientes de Almotriptán para el parámetro de Deslizamiento. Los resultados se muestran en la tabla 4.37.

CORRECCIÓN DE PROPIEDAD DE DESLIZAMIENTO					
#	Excipiente	P_{Excip}	P_{Alm}	P_{Obj}	%CP
1	Almidón de maíz	2.45	2.72	5.00	-121.13
2	Avicel PH 102®	5.76			56.30
3	Carbonato cálcico	2.19			-535.48
4	Emcompress®	7.38			40.28
5	Ethocel® N22	5.88			54.81
6	A-TAB®	6.75			45.42
7	Fosfato cálcico dibásico anhidro	1.57			-570.00
8	Glucosa anhidra	1.66			-991.30
9	Granulac® 200 EP D80	1.54			-991.30
10	Lactosa anhidra	5.10			68.06
11	Lactose fast flo®	6.90			43.85
12	Lactosa monohidrato	1.87			-11200.00
13	Fosfato magnésico dibásico	1.76			-2850.00
14	Manitol 60®	2.14			-433.33
15	Neosorb 100/T®	6.90			44.10
16	Neosorb 60/W®	6.74			45.69
17	Spherolac® 100/EP D30	6.80			44.79
18	Starch 1500®	6.16			51.70
19	Tabletose® 80	6.96			43.51

Tabla 4.37: Cálculo de % de excipiente para corregir el parámetro de deslizamiento de Almotriptán

A continuación, y siguiendo la misma metodología sistemática de cálculo, se calcula el % de excipiente a añadir de cada uno de los excipientes estudiados para compensar las propiedades deficientes de Almotriptán para el parámetro de Lubricación/Dosificación. Los resultados se muestran en la tabla 4.38.

CORRECCIÓN DE PROPIEDAD DE LUBRIFICACIÓN/DOSIFICACIÓN					
#	Excipiente	P _{Excip}	P _{Alm}	P _{Obj}	%CP
1	Almidón de maíz	5.00	1.38	5.00	100.00
2	Avicel PH 102®	5.24			93.78
3	Carbonato cálcico	3.93			58.04
4	Emcompress®	8.35			51.94
5	Ethocel® N22	5.18			95.26
6	A-TAB®	6.58			69.62
7	Fosfato cálcico dibásico anhidro	2.43			-144.76
8	Glucosa anhidra	1.15			-1573.91
9	Granulac® 200 EP D80	5.00			100.00
10	Lactosa anhidra	4.96			98.88
11	Lactose fast flo®	8.91			48.07
12	Lactosa monohidrato	6.50			70.70
13	Fosfato magnésico dibásico	5.00			100.00
14	Manitol 60®	3.98			60.77
15	Neosorb 100/T®	8.85			48.46
16	Neosorb 60/W®	0.00			-262.32
17	Spherolac® 100/EP D30	7.93			55.27
18	Starch 1500®	3.33			14.36
19	Tabletose® 80	2.86			-44.59

Tabla 4.38: Cálculo de % de excipiente para corregir el parámetro de Lubricación/Dosificación de Almotriptán

A continuación es necesario seleccionar aquellos excipientes que puedan dar origen a una fórmula viable desde un punto de vista de fabricación. Para ello, es necesario establecer una sistemática para ayudar a la selección de los excipientes más adecuados.

Los excipientes que pueden ser elegidos para la etapa de reformulación de la fórmula tienen que cumplir con tres criterios de aceptación:

1.- El IGC del excipiente ha de ser superior a 5.00. Este es el mínimo valor esperado de IGC en un producto (principio activo o excipiente) para poder ser considerado como adecuado en un proceso de compresión directa. Los valores de IGC de los excipientes estudiados se encuentran resumidos en la tabla 4.101 del apartado 4.4.6.

2.- Valor racional de cantidad a añadir. Los valores resultantes tienen que proporcionar un valor lógico. Dado que no es posible añadir una cantidad negativa de excipiente, los productos cuyo cálculo resulte un valor negativo serán descartados.

3.- Cantidad calculada a añadir. A fin de mantener unas proporciones dentro de la fórmula final que se diseñe, independientemente del excipiente seleccionado, es necesario tener en cuenta que la nueva formulación tiene que estar conformada cuantitativamente de la siguiente manera:

- Excipiente de compresión directa: $\leq 70\%$.
- Almotriptán: $\geq 24\%$.
- Disgregante: 5%.
- Lubrificante: 1%.

La base del empleo de un excipiente de compresión directa para reformular un comprimido radica en que las excelentes propiedades del diluyente para la compresión tienen que compensar las deficiencias presentes en el principio activo. Para ello es necesario que el principio activo se incorpore y quede uniformemente mezclado en la masa del excipiente. Si no se quiere que el nuevo comprimido resultante de la reformulación adquiera un tamaño y un peso muy superior al de partida, es necesario que la cantidad de diluyente que es necesario incorporar sea lo más pequeña posible, fijándose el valor de menos de 70% por este motivo.

Tras la aplicación de los tres criterios definidos para la selección de excipientes, solo quedan cinco excipientes que cumplan todos los requisitos. Los excipientes candidatos para ser seleccionados y las propiedades que les han hecho cumplir los criterios de selección establecidos, se encuentran detallados en la tabla 4.39.

#	Excipiente	IGC	% Cant. F_{deslizam}	% Cant. $F_{\text{lub/dosif}}$
1	Emcompress®	6.72	40.28	51.94
2	Lactose fast flo®	6.65	43.85	48.07
3	A-TAB®	6.38	45.42	69.62
4	Spherolac® 100/EP D30	6.20	44.79	55.27
5	Neosorb 100/T®	6.03	44.10	48.46

Tabla 4.39: Excipientes candidatos para ser empleados en el proceso de rediseño de la formulación de los comprimidos de Almotriptán

Tras evaluar todos los resultados experimentales, y empleando los datos recogidos en las tablas 4.101 (IGC de los excipientes caracterizados) y 4.39 (cantidades mínimas a usar de los diluyentes estudiados) y teniendo en cuenta las conclusiones realizadas en el apartado 4.4.5 apartado D), se excluye como excipientes adecuados para ser empleados en la reformulación de comprimidos de almotriptán:

- Neosorb 100/T®. Uno de los dos factores de incidencia del principio activo que el diluyente tiene que compensar, lubricación/dosificación, es precisamente el factor con los peores resultados de este excipiente. Por lo que emplear este excipiente para paliar las deficiencias del principio activo no es la mejor opción.
- A-TAB®. El excipiente cumple todos los criterios de selección establecidos. A pesar de ello, relacionado con la cantidad de diluyente a emplear en la fórmula, la cantidad mínima a añadir está muy próxima al límite fijado, por lo que solo se podría añadir una cantidad muy concreta de excipiente a la fórmula, no permitiendo luego ninguna optimización posterior añadiendo mayor cantidad de excipiente, para por ejemplo, conseguir el tamaño de comprimido deseado.

Por tanto se seleccionan, como excipientes para el rediseño de la formulación de los comprimidos de Almotriptán: Emcompress®, Lactose fast flo® y Spherolac® 100/EP D30. Los dos primeros por poseen el mayor IGC, por lo que se espera que proporcionen los comprimidos de mejores características. El tercero, Spherolac®, ha sido seleccionado en base a la cantidad de producto a añadir, ya que no se encuentra tan cerca del valor fijado como límite ($\leq 70\%$) como ocurre con otros excipientes como el A-TAB®.

Además, acorde a lo observado en las tablas 4.19 a 4.36, los tres excipientes seleccionados son los que presentan los valores más altos de los factores de incidencia que es necesario corregir en el API: Deslizamiento y Lubricación/Dosificación.

4.3.7.2.- Cálculo de una formulación viable para cada uno de los excipientes considerados

A partir de los excipientes seleccionados en el punto 4.3.7.1 se va a rediseñar la composición teórica que debería presentar el nuevo comprimido de almotriptán.

Los cálculos se han realizado para determinar la fórmula unitaria del comprimido tanto en peso como en %.

Para la reformulación se han tenido en cuenta las siguientes premisas:

- La cantidad absoluta del principio activo que tiene que contener el comprimido es fija, ya que la dosis de almotriptán contenida tiene que ser la misma que la dosis autorizada para la fórmula fabricada industrialmente. En este caso, la cantidad tiene que ser 17.5 mg de malato de almotriptán para asegurar la dosis nominal de 12.5 mg de almotriptán base [Martindale, 2003].

- La cantidad proporcional de disgregante de la fórmula final tiene que ser 5.0% para asegurar que va a realizar su función de forma óptima. El disgregante seleccionado para ser empleado en esta formulación es un excipiente a base de glicolato sódico de almidón también conocido como carboximetilalmidón de sodio, de nombre comercial Primojel®. Este disgregante, es el mismo que se emplea en la fórmula actualmente comercializada.
- La proporción de lubricante de la fórmula final tiene que ser del 1.0% para asegurar que va a realizar su función de forma óptima. El lubricante seleccionado para esta formulación es un excipiente a base de fumarato estearil sódico, de nombre comercial Pruv®. Al igual que el disgregante, este lubricante es el mismo que el presente en la forma actualmente comercializada.
- La cantidad en % de excipiente a incorporar ha sido calculada previamente (se muestra en la tabla 4.39). Dado que se tienen dos posibles cantidades a añadir en función del factor de incidencia a corregir, se va a seleccionar una cantidad ligeramente superior a la mayor cantidad mínima calculada. Con dicha cantidad, se puede asegurar que tanto las deficiencias de Deslizamiento como las de Lubricación/Dosificación van a ser compensadas por el excipiente de forma sobrada.

En base a todos estos requerimientos, se procede a diseñar las nuevas fórmulas para los núcleos de compresión de almotriptán. Los resultados se muestran en la tabla 4.40.

Fórmula Unitaria	Emcompress®		Lactose Fast Flo®		Spherolac® 100/EP D30	
	En peso	En %	En peso	En %	En peso	En %
Almotriptán	17.50	37.35	17.50	31.92	17.50	30.66
Primojel	2.34	5.00	2.74	5.00	2.85	5.00
Pruv	0.47	1.00	0.55	1.00	0.57	1.00
Excipiente	26.54	56.65	34.04	62.08	36.15	63.34
TOTAL	46.85	100.00	54.83	100.00	57.07	100.00

Tabla 4.40: Fórmulas rediseñadas para los excipientes para ser fabricadas por compresión directa

4.3.7.3.- Evaluación del IGC de las fórmulas propuestas usando el diagrama SeDeM

A partir de las fórmulas calculadas, se va a realizar el estudio de las propiedades de la mezcla resultante de combinar el principio activo con la cantidad indicada en la tabla 4.40 de diluyente (sin considerar lufrificantes ni otros componentes) para verificar, si a priori, la fórmula diseñada es viable desde el punto de vista del sistema SeDeM.

Para sistematizar dicho análisis, se va a emplear la siguiente fórmula:

$$I_{mezcla} = \left[I_{excip} \times \frac{Q_{excip\ a\ \tilde{a}adir}}{100} \right] + \left[I_{alm} \times \frac{100 - Q_{excip\ a\ \tilde{a}adir}}{100} \right]$$

Donde:

I_{mezcla} = Valor del factor de incidencia a estudiar en la mezcla de almotriptán y excipiente

I_{excip} = Valor del factor de incidencia en estudio del excipiente evaluado

$Q_{excip\ a\ \tilde{a}adir}$ = Cantidad de excipiente a añadir para compensar las deficiencias del principio activo

I_{alm} = Valor del factor de incidencia en estudio de almotriptán

A partir de la fórmula indicada y los datos mostrados en el apartado 4.3.5.2 y en las tablas 4.27, 4.33 y 4.39 se calcula el valor de las propiedades teóricas que presentará la mezcla. En la tabla 4.41 se muestran los resultados de los parámetros extrapolados por el sistema SeDeM.

Factor de Incidencia	Almotriptán	Emcompress®		Lactose fast flo®		Spherolac® 100/EP D30	
		Excip.	Mezcla	Excip.	Mezcla	Excip.	Mezcla
Dimens	7.25	9.37	8.45	6.27	6.64	7.69	7.53
Compres	6.81	3.41	4.88	4.98	5.67	2.41	4.02
Deslizam	2.72	8.38	5.93	7.92	5.95	7.81	5.94
Lub/estab	9.89	6.95	8.22	7.39	8.34	8.13	8.78
Lub/dosif	1.38	8.35	5.33	8.91	6.05	7.93	5.53
Media	4.55	7.29	6.56	7.09	6.53	6.79	6.36

Tabla 4.41: Estudio teórico de las propiedades SeDeM de la mezcla resultante entre almotriptán y los diferentes excipientes

Tras la evaluación en profundidad de la tabla 4.41, se puede observar que todos ellos tienen una característica común muy significativa: presentan una deficiencia más o menos pronunciada respecto a las propiedades de compresión, siendo el resto de parámetros calculados bastante notables. Esto provoca, salvo para la lactose fast flo®, que al ser añadidos al almotriptán en

las proporciones indicadas, son capaces de corregir las deficiencias del principio activo en lo referente a las propiedades de deslizamiento y lubricación/dosificación, pero por otro lado, las mezclas resultantes han puesto de manifiesto que pueden presentar ligeras dificultades o problemas relacionados con el parámetro de compresión a la hora de fabricar los comprimidos de almotriptán por compresión directa.

Tras esta evaluación, se puede estimar que la mezcla que presenta las mejores propiedades teóricas para la compresión directa acorde a lo descrito en el sistema SeDeM es la realizada con el excipiente lactose fast flo® en las proporciones y cantidades descritas en la tabla 4.40.

Esto es el resultado del estudio teórico de la mezcla propuesta. La idoneidad real o no de las formulaciones diseñadas será comprobada de forma experimental mediante la realización de tres lotes a escala piloto para cada una de las fórmulas diseñadas para la compresión directa y su posterior verificación de los atributos de calidad.

4.3.8.- Fabricación de lotes de validación SeDeM a escala piloto

Una vez diseñadas las posibles fórmulas individuales y evaluadas teóricamente, es necesario realizar, al menos, un lote de cada una de ellas a escala piloto a fin de poder verificar experimentalmente si los resultados y conclusiones obtenidos acerca de la viabilidad de las fórmulas diseñadas a partir del sistema SeDeM permiten la obtención de un comprimido válido mediante un proceso de compresión directa.

A fin de lograr unos datos y conclusiones sólidas a partir de los comprimidos de los lotes fabricados, se van a realizar para cada uno de los excipientes seleccionados en el apartado 4.3.7.1 (Emcompress®, Lactose Fast Flo® y Spherolac® 100) tres lotes de cada fórmula para poder evaluar la robustez de las formulaciones.

4.3.8.1.- Fabricación de lotes piloto usando Emcompress® como excipiente

4.3.8.1.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote

Partiendo de la fórmula unitaria calculada en el apartado 4.3.7.2 y que se muestra en la tabla 4.40, se decide elaborar un lote de 5000 comprimidos como tamaño teórico.

A continuación se muestran los cálculos y necesidades de materiales para la fabricación del lote previsto. Los cálculos están recogidos en la tabla 4.42.

Material	Fórmula Unitaria (en mg)	Fórmula piloto 5000 comprimidos (en g)
Almotriptán	17.50	87.50
Primojel®	2.34	11.71
Pruv®	0.47	2.34
Emcompress®	26.54	132.71
TOTAL	46.85	234.27

Tabla 4.42: Cantidades para la fabricación de un lote de 5000 comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente.

Estas cantidades son las teóricas para la elaboración de un lote, por lo que se tendrá que realizar tres pesadas independientes para elaborar los tres lotes previstos.

4.3.8.1.2.- Diagrama de flujo de la fabricación

De forma general, se puede definir el proceso de fabricación como una mezcla simple de los componentes en dos fases (para lograr una homogeneidad adecuada en la mezcla de los materiales), seguida de una fase de compresión en máquina de comprimir.

A continuación, se muestra la figura 4.67 con el diagrama de flujo del proceso de fabricación definido para lotes de comprimidos de almotriptán elaborados con Emcompress® como excipiente.

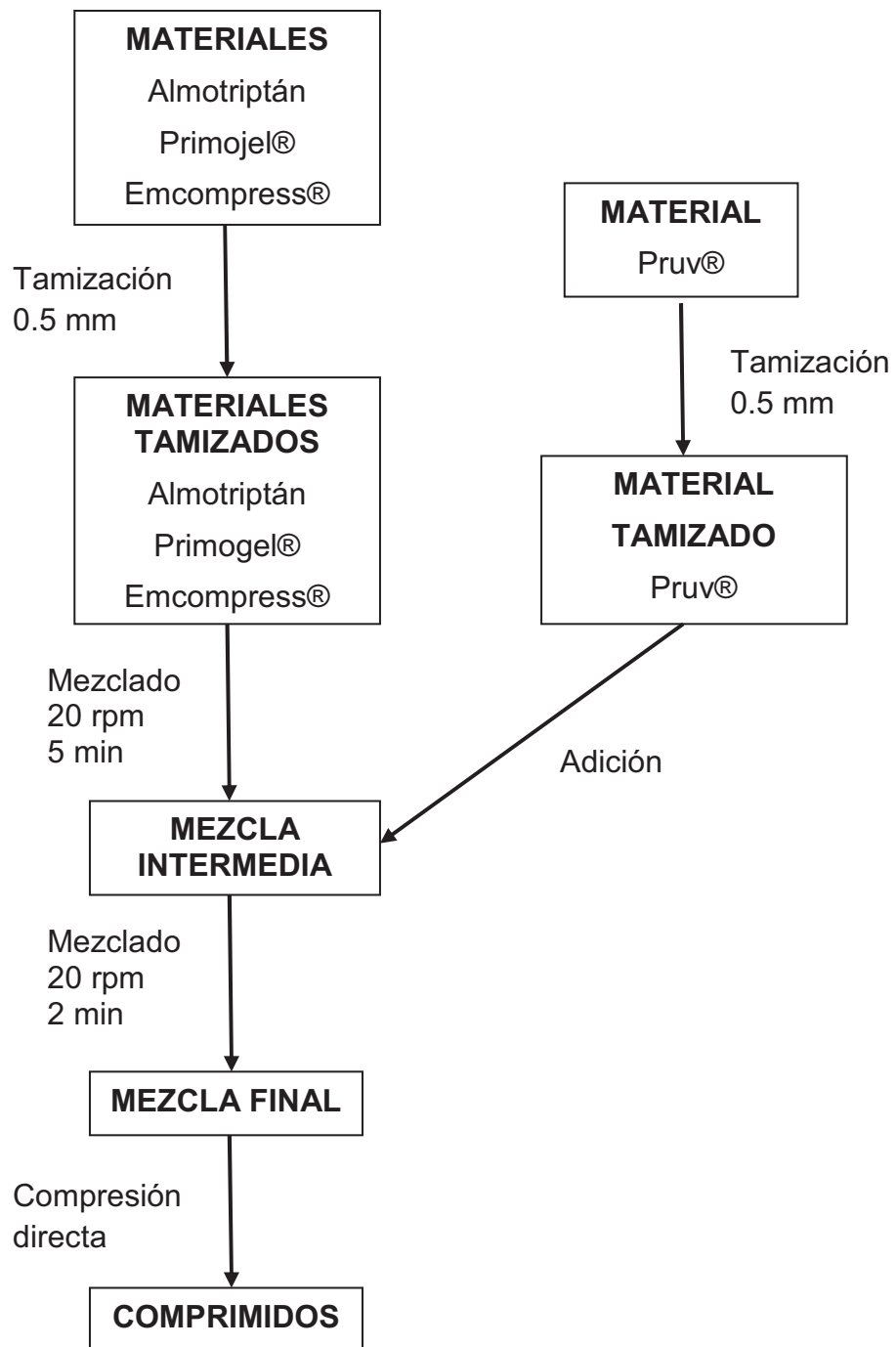


Figura 4.67: Diagrama de proceso para comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente

Los tres lotes fabricados han sido elaborados siguiendo los mismos pasos que los indicados en el diagrama de flujo y han sido codificados como: E1, E2 y E3.

4.3.8.1.3.- Proceso de fabricación

Acorde al diagrama de proceso mostrado en la figura 4.67, se van a detallar las etapas seguidas para la fabricación de los 3 lotes de comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente.

- Paso 1. Pesada de materias primas

Se procede a abrir los envases donde están guardadas las materias primas necesarias para la fabricación del lote, y se realiza la pesada de los diferentes componentes buscando las cantidades teóricas descritas. En la tabla 4.43, se muestran las pesadas reales para los lotes de Emcompress®: E1, E2 y E3.

Materia	Cantidad Teórica (g)	Lote E1 Cantidad Real (g)	Lote E2 Cantidad Real (g)	Lote E3 Cantidad Real (g)
Almotriptán	87.50	87.65	87.61	87.78
Primojel®	11.71	11.85	11.69	12.08
Pruv®	2.34	2.41	2.33	2.36
Emcompress®	132.71	132.88	132.89	132.68

Tabla 4.43: Pesadas realizadas para la elaboración de los lotes E1, E2 y E3

- Paso 2. Tamizado de materias primas

Se toman las materias almotriptán, Primojel®, Pruv® y Emcompress® y se tamizan por separado por un tamiz de 0.5 mm para poder eliminar los posibles aglomerados y apelmazamientos que puedan presentar las materias.

- Paso 3. Obtención de la mezcla intermedia

Las materias almotriptán, Primojel® y Emcompress®, son introducidas en un bombo mezclador bicónico (código de equipo SG17) y son mezcladas durante 5 minutos a una velocidad de 20 revoluciones por minuto (r.p.m.). El resultante de este proceso de mezclado es la mezcla intermedia.

- Paso 4. Obtención de la mezcla final

Sin retirar la mezcla intermedia del equipo, se añade el Pruv® previamente tamizado por 0.5 mm y se somete al conjunto a una nueva etapa de mezclado durante 2 minutos y 20 rpm. Se obtiene la mezcla final, que contiene la masa pulverulenta de todas las materias necesarias para la elaboración de los comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente.

- Paso 5. Ajuste del equipo de compresión

Se procede a configurar la máquina de comprimir excéntrica Bonals (código de equipo CO5) con los punzones de formato redondos de 6 mm

de diámetro. Se carga la mezcla final en la tolva del equipo y se realiza el ajuste del equipo.

Para el ajuste del equipo se emplean los siguientes parámetros:

- Peso teórico del comprimido: 46.8 mg
- Fuerza de compresión del equipo: 3.0

El ajuste del equipo es realizado con los primeros 500 comprimidos.

- Paso 6. Producción de los comprimidos de almotriptán

Tras el proceso de ajuste para lograr un comprimido adecuado en peso, comienza la fase de producción de comprimidos.

El proceso de fabricación ha durado en torno a 2 horas (dependiendo del lote), tomando como hora 00:00 el momento de la finalización del ajuste del equipo. Durante este tiempo, se ha realizado un control en proceso de los comprimidos obtenidos, determinándose:

- Peso de los comprimidos: 5 comp. cada 15 minutos.
- Dureza de los comprimidos: 3 comp. cada 15 minutos.

Los resultados de todos los controles en proceso efectuados se encuentran descritos en el apartado 4.3.8.1.4.

Debido a la cantidad de comprimidos necesaria para el ajuste de la máquina y a querer evitar que los últimos comprimidos no tengan las mismas características que los primeros y por tanto no sean representativos del conjunto, se toma solo la fracción central como aptos para ser ensayados en la siguiente fase de estudio de los parámetros de calidad del producto obtenido.

Por tanto, descontando ajustes, controles en proceso y el descarte de polvo final, para los ensayos analíticos posteriores, hay disponibles 2000 comprimidos por lote.

4.3.8.1.4.- Controles en proceso

4.3.8.1.4.1.- Dureza

Acorde al plan de muestreo descrito en el apartado 4.2.1.3., se va a realizar un control de la dureza de las unidades fabricadas.

En las tablas 4.44, 4.45 y 4.46 se muestran los resultados de los controles en proceso de los tres lotes elaborados con Emcompress® como excipiente.

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote E1				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	62	56	54	57 (Max:62; Min:54)
0:05	54	48	52	51 (Max:54; Min:48)
0:15	48	51	49	49 (Max:51; Min:48)
0:30	60	61	57	59 (Max:61; Min:57)
0:42	62	56	60	59 (Max:62; Min:56)
0:55	43	54	54	51 (Max:54; Min:43)
1:05	58	51	53	54 (Max:58; Min:51)
1:20	57	58	52	56 (Max:58; Min:52)
1:36	56	54	52	54 (Max:56; Min:52)
1:45	61	53	54	56 (Max:61; Min:53)
1:57	51	57	54	54 (Max:57; Min:51)
Media (N)				54.59
Desviación Estándar				4.43
Coeficiente de Variación (%)				8.11

Tabla 4.44: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote E1

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote E2				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:05	62	56	63	60 (Max:63; Min:56)
0:15	54	56	44	51 (Max:62; Min:44)
0:27	56	60	52	56 (Max:60; Min:52)
0:45	66	56	54	59 (Max:66; Min:54)
0:59	63	58	66	63 (Max:66; Min:58)
1:10	52	56	58	55 (Max:58; Min:52)
1:24	62	60	60	60 (Max:62; Min:60)
1:39	51	62	54	56 (Max:62; Min:51)
1:52	62	56	60	59 (Max:62; Min:56)
2:08	60	61	65	62 (Max:65; Min:60)
Media (N)				58.11
Desviación Estándar				5.00
Coeficiente de Variación (%)				8.60

Tabla 4.45: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote E2

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote E3				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:05	65	56	57	59 (Max:65; Min:56)
0:15	60	62	54	59 (Max:62; Min:54)
0:31	51	56	48	51 (Max:56; Min:48)
0:44	51	52	63	55 (Max:63; Min:51)
0:55	61	61	60	60 (Max:61; Min:60)
1:07	67	65	60	64 (Max:67; Min:60)
1:22	65	62	63	63 (Max:65; Min:62)
1:36	62	63	65	63 (Max:65; Min:62)
1:44	63	57	60	60 (Max:63; Min:57)
2:02	66	60	56	60 (Max:66; Min:56)
Media (N)				59.62
Desviación Estándar				5.05
Coeficiente de Variación (%)				8.47

Tabla 4.46: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote E3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.68, 4.69 y 4.70. Dichos gráficos han sido realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis.

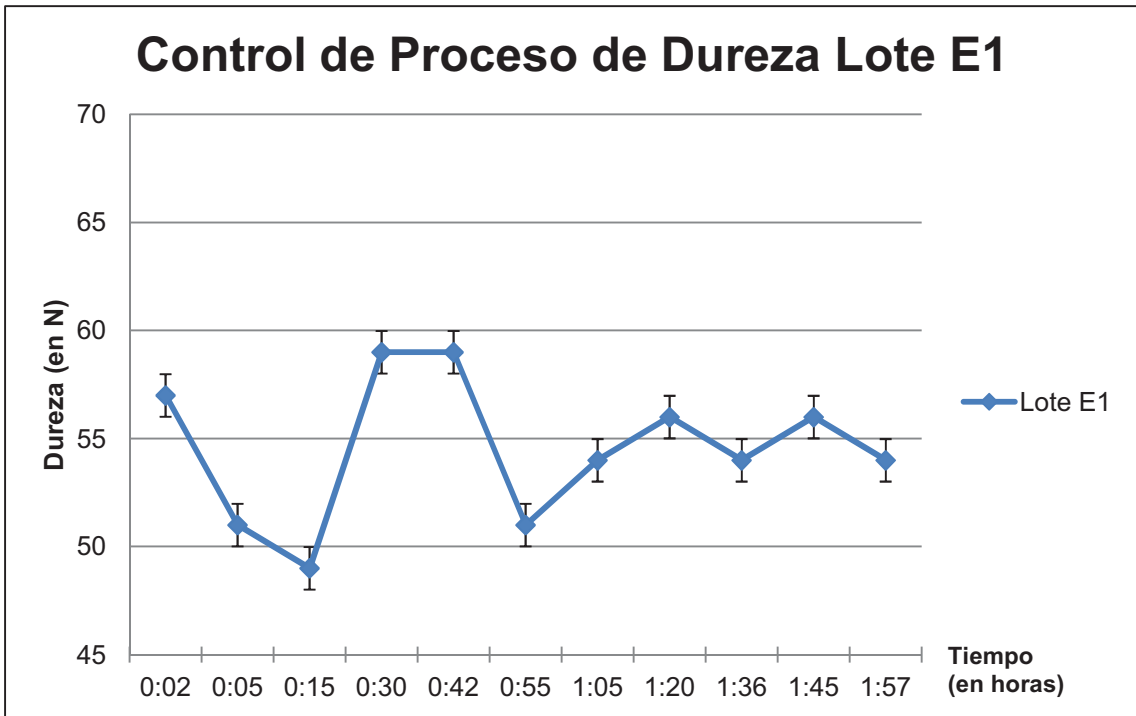


Figura 4.68: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote E1

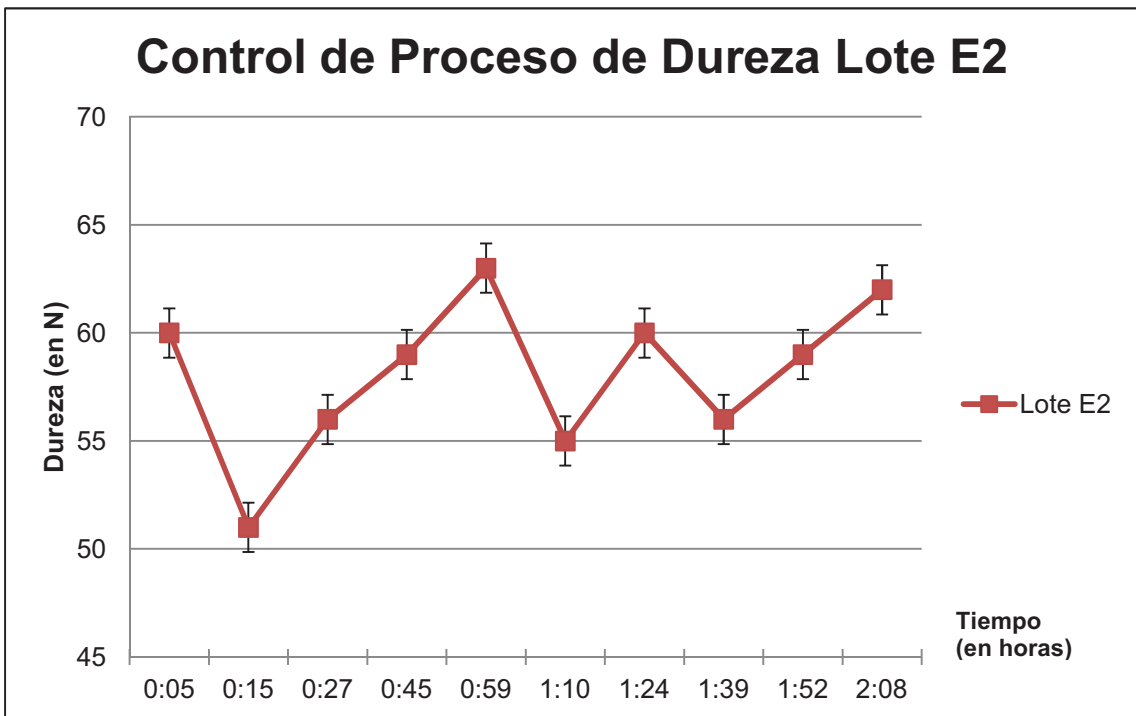


Figura 4.69: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote E2

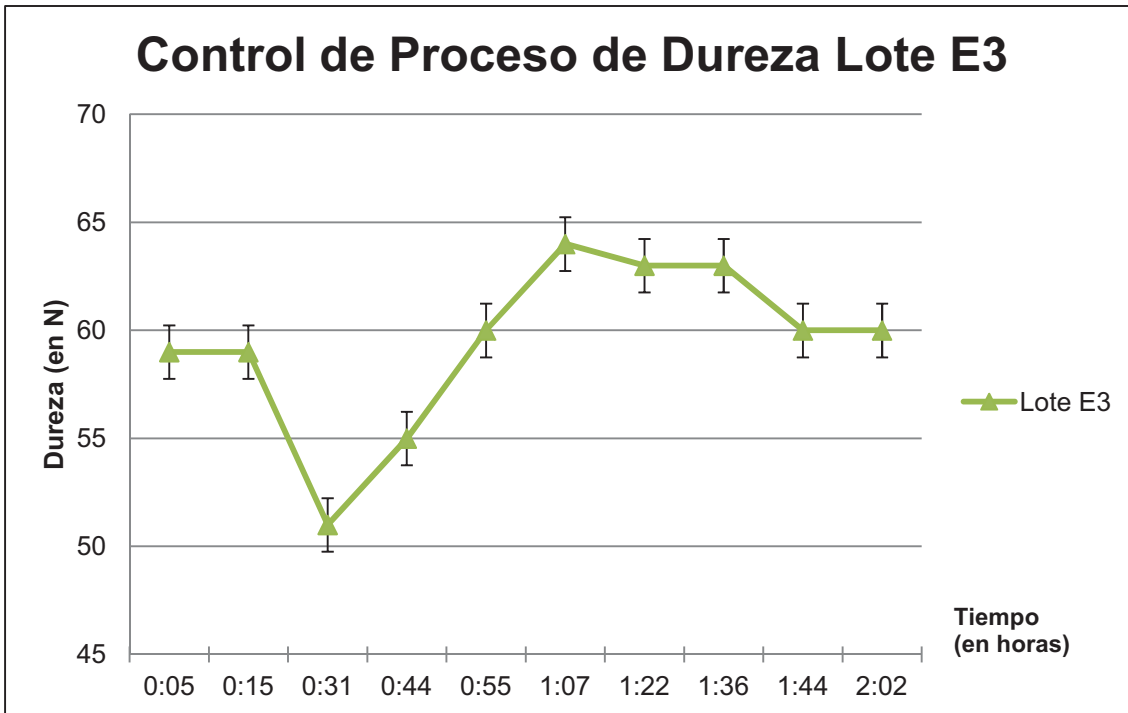


Figura 4.70: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote E3

A continuación se muestra en un solo gráfico de control los resultados de los tres lotes a fin de facilitar la comparación entre ellos (ver figura 4.71)

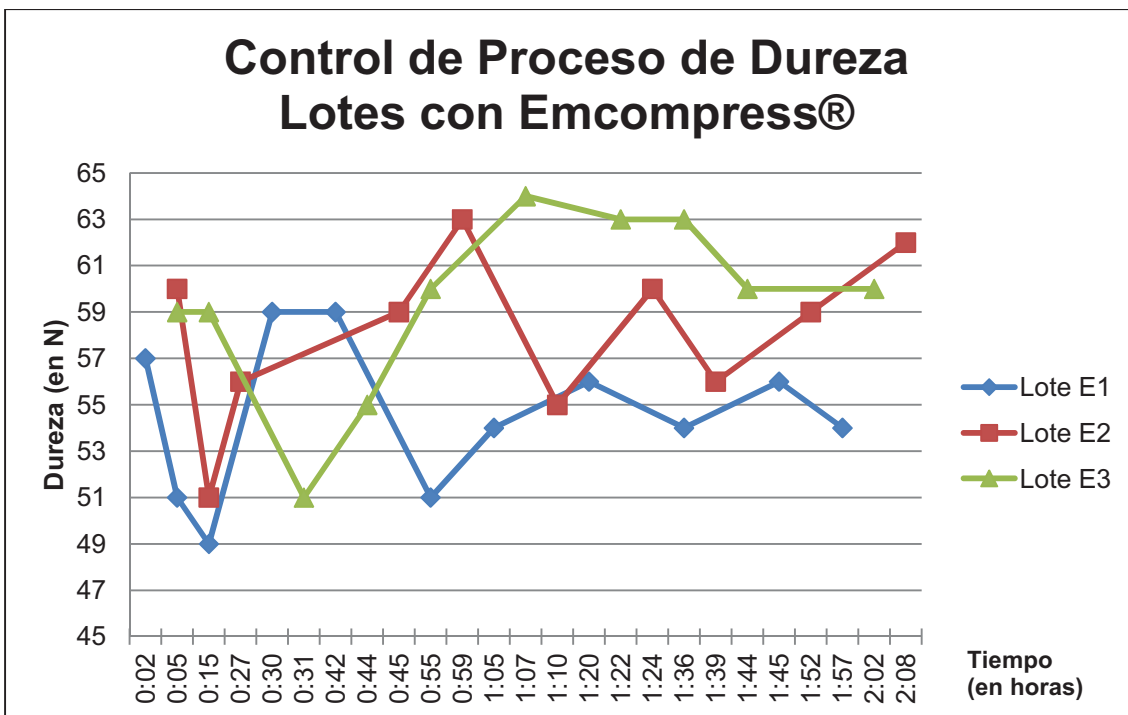


Figura 4.71: Gráfico de control de dureza de los comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente

En base a los resultados obtenidos en el control en proceso, se puede observar que en todos los lotes se obtienen comprimidos con una dureza baja (entre 49

y 63 N), tal y como predecía el estudio de las propiedades de la mezcla (detallado en el apartado 4.3.7.3). Esto puede llegar a ser importante ya que si no se alcanzan al menos 80 N, puede dar lugar a que la etapa siguiente del proceso de rutina (recubrimiento de los núcleos de compresión obtenidos) se vea comprometida por la falta de resistencia de los comprimidos.

4.3.8.1.4.2.- Peso de los comprimidos

Paralelamente al control en proceso definido para la dureza, se va realizar también el control del peso. Para ello, acorde al plan de muestreo definido en el apartado 4.2.1.3, se va determinar el peso de 5 comprimidos cada 15 minutos.

En las tablas 4.47, 4.48 y 4.49 se muestran los resultados de los controles de peso de los tres lotes elaborados con Emcompress® como excipiente.

Control en proceso de Peso (en mg): Lote E1						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	46	47	46	50	47	47
0:05	51	50	50	48	48	49
0:15	48	47	49	51	47	48
0:30	47	42	46	47	43	45
0:42	47	48	46	48	47	47
0:55	48	48	51	49	48	49
1:05	50	50	47	50	48	49
1:20	48	48	50	47	48	48
1:36	47	50	45	48	45	47
1:45	50	43	46	49	49	47
1:57	49	47	48	49	45	48
Media (mg)						47.75
Desviación Estándar						1.97
Coeficiente de Variación (%)						4.13

Tabla 4.47: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote E1

Control en proceso de Peso (en mg): Lote E2						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:05	46	46	49	47	45	47
0:15	48	48	47	47	50	48
0:27	47	46	47	46	48	47
0:45	47	50	49	48	49	49
0:59	48	48	49	45	50	48
1:10	47	46	47	48	46	47
1:24	47	48	48	47	48	48
1:39	48	46	48	47	49	48
1:52	49	46	46	48	46	47
2:08	46	47	47	49	47	47
Media (mg)						47.42
Desviación Estándar						1.26
Coeficiente de Variación (%)						2.66

Tabla 4.48: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote E2

Control en proceso de Peso (en mg): Lote E3						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:05	48	44	48	46	46	46
0:15	46	48	46	50	50	48
0:31	47	48	48	50	48	48
0:44	50	50	49	46	44	48
0:55	50	49	50	50	48	49
1:07	45	45	45	43	46	45
1:22	47	46	50	49	48	48
1:36	48	48	46	46	49	47
1:44	49	47	46	48	48	48
2:02	50	46	46	47	46	47
Media (mg)						47.46
Desviación Estándar						1.86
Coeficiente de Variación (%)						3.93

Tabla 4.49: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote E3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.72, 4.73 y 4.74. Dichos gráficos han sido realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis. Se ha considerado como especificación para este control en proceso el mismo que el establecido para el producto actualmente comercializado: $\pm 5\%$ del valor nominal de ajuste de la máquina de comprimir.

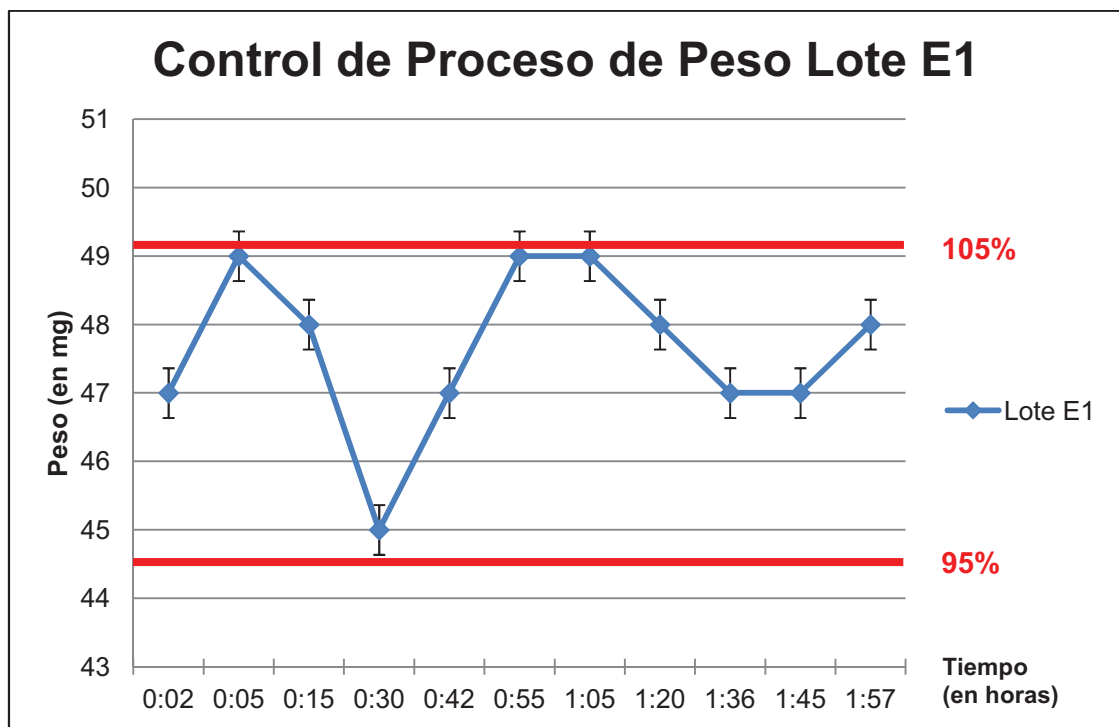


Figura 4.72: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote E1

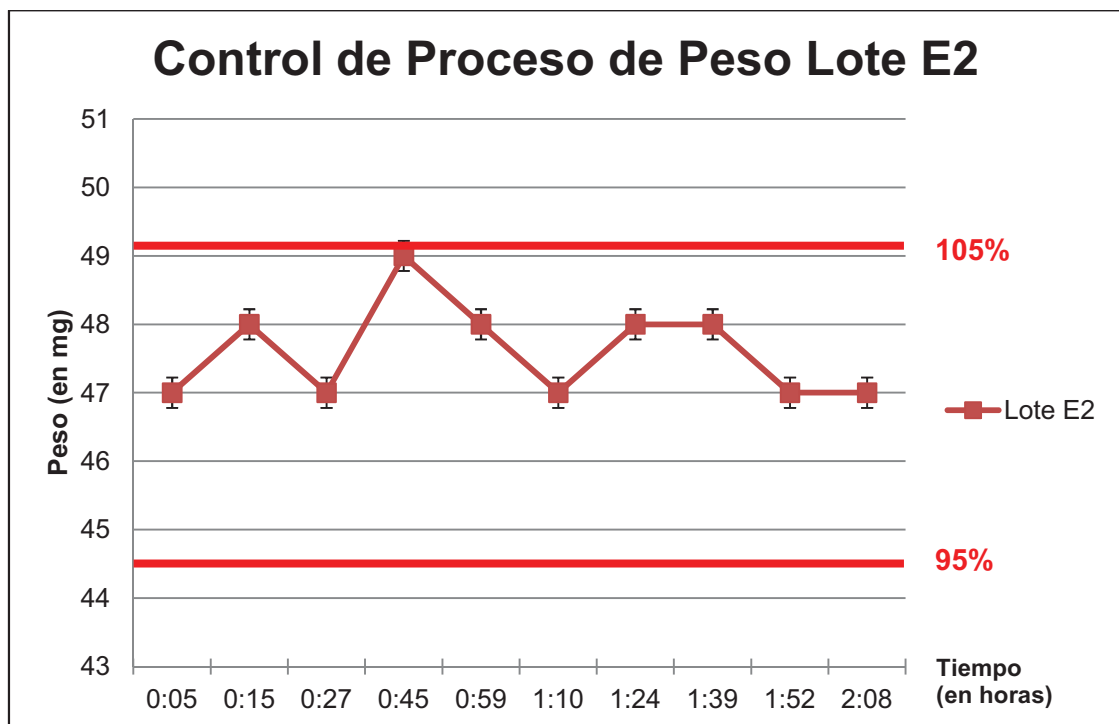


Figura 4.73: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote E2

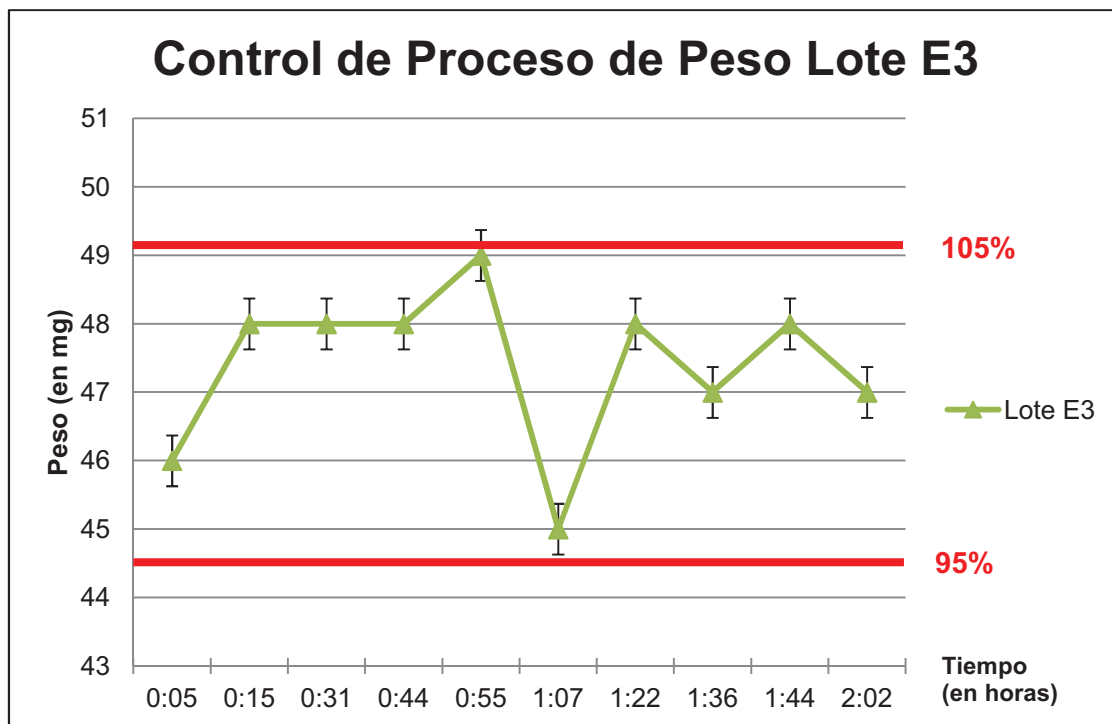


Figura 4.74: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote E3

A continuación, al igual que lo mostrado para el control en proceso de dureza, se muestra en un solo gráfico (figura 4.75) los resultados de los controles de peso efectuados en los tres lotes para facilitar la comparación entre los diferentes lotes.

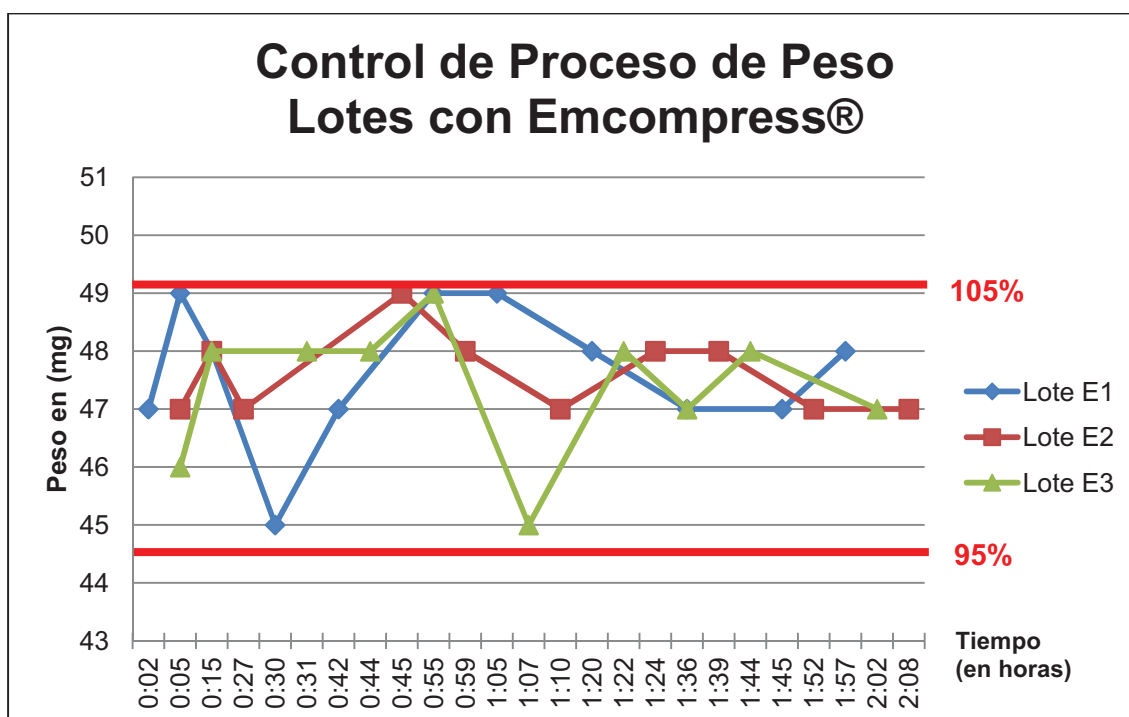


Figura 4.75: Gráfico de control de peso de los comprimidos de almotriptán con Emcompress® como excipiente

Tras la revisión de todos los datos del control del proceso, se puede concluir de forma general, que todos los lotes fabricados con el excipiente Emcompress® han sido homogéneos ya que los controles de peso efectuados han demostrado que el proceso ha estado bajo control en todo momento obteniéndose de forma consistente comprimidos dentro del intervalo de pesos definido para el producto ($\pm 5\%$). Aunque la Farmacopea Europea permite un intervalo de $\pm 10\%$ para este tipo de comprimidos, se busca cumplir con el mismo intervalo de control del proceso actual de fabricación.

A pesar de esta conclusión general, se pueden realizar dos comentarios adicionales:

1.- El primer lote fabricado (E1) presenta una variabilidad en sus datos ligeramente mayor, lo cual puede ser debido simplemente a ser el primer lote fabricado para esa formulación y ha servido de aprendizaje para los lotes posteriores.

2.- Desde un punto de vista de capacidad del proceso (C_p), se puede apreciar como el proceso tiene una baja capacidad y está descentrado. El proceso de dosificado tiende al límite superior establecido y no al valor medio teórico del mismo (46.8 mg).

Esto puede ser debido a varias causas, aunque se puede centrar en dos principalmente:

- A) El equipo de comprimir Bonals (código interno CO5). Se seleccionó este equipo por su facilidad de uso para el desarrollo y la fabricación a pequeña escala, pero carece de una buena reproducibilidad. A pesar de ello, ha podido ser demostrado que dicho equipo presenta una buena capacidad para ciertos procesos de compresión ya que ha superado el valor 1.33, que es el establecido como parámetro de calidad esperado en la industria farmacéutica. Procesos con este valor de capacidad, van a permitir obtener el 99,994% de los productos dentro del intervalo dado por la media de la variable medida ± 4 sigmas (García; 2001).
- B) La actuación del operador. En equipos que tienden a no mantener los ajustes, la experiencia del operador que supervisa el proceso es fundamental.

En la tabla 4.50 se puede observar un breve estudio estadístico de los lotes E1, E2 y E3 para los controles en proceso de peso.

Control en proceso de peso – Emcompress®			
	Lote E1	Lote E2	Lote E3
PROMEDIO	47.75	47.42	47.46
SD	1.97	1.26	1.86
CV	4.13	2.66	3.93
Cp	0.40	0.62	0.42

Tabla 4.50: Estudio estadístico de los resultados de control en proceso de peso de los lotes E1, E2 y E3.

A partir de los datos primarios de los controles en proceso (mostrados en la tablas 4.47, 4.48 y 4.49) se realiza un análisis de la varianza de 1 factor, para evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los lotes, o por el contrario, se puede considerar que todos los lotes fabricados son homogéneos.

El análisis se ha realizado empleando la hoja de cálculo Excel®, siendo el resultado obtenido, el mostrado en la tabla 4.51.

ANOVA – Lotes Emcompress®						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.332	2	0.166	0.148	0.863	3.340
Dentro de los grupos	31.345	28	1.119			
Total	31.677	30				

Tabla 4.51: ANOVA de los lotes fabricados con Emcompress® como excipiente.

El valor de “F” calculado es menor que el valor crítico de F, lo cual indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres lotes analizados, por lo que los lotes pueden ser considerados como homogéneos.

4.3.8.2.- Fabricación de lotes piloto usando Lactose Fast Flo® como excipiente

4.3.8.2.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote

Partiendo de la fórmula unitaria calculada en el apartado 4.3.7.2 y que se muestra en la tabla 4.40, se decide elaborar un lote de 5400 comprimidos como tamaño teórico.

A continuación se muestran los cálculos y necesidades de materiales para la fabricación del lote previsto. Los cálculos están recogidos en la tabla 4.52.

Material	Fórmula Unitaria (en mg)	Fórmula piloto 5400 comprimidos (en g)
Almotriptán	17.50	94.50
Primojel®	2.74	14.80
Pruv®	0.55	2.96
Lactose Fast Flo®	34.04	183.79
TOTAL	54.82	296.05

Tabla 4.52: Cantidades para la fabricación de un lote de 5400 comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente.

Estas cantidades son las teóricas para la elaboración de un lote, por lo que se tendrá que realizar tres pesadas independientes para elaborar los tres lotes previstos.

4.3.8.2.2.- Diagrama de flujo de la fabricación

Desde un punto de vista de proceso, la fabricación consiste en una mezcla simple de los componentes en dos fases (para lograr una homogeneidad adecuada en la mezcla de todos materiales), seguida de una fase de compresión en máquina de comprimir.

A continuación, se muestra la figura 4.76 con el diagrama de flujo del proceso de fabricación definido para lotes de comprimidos de almotriptán elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente, que es análogo al mostrado previamente en la figura 4.67 para el excipiente Emcompress®.

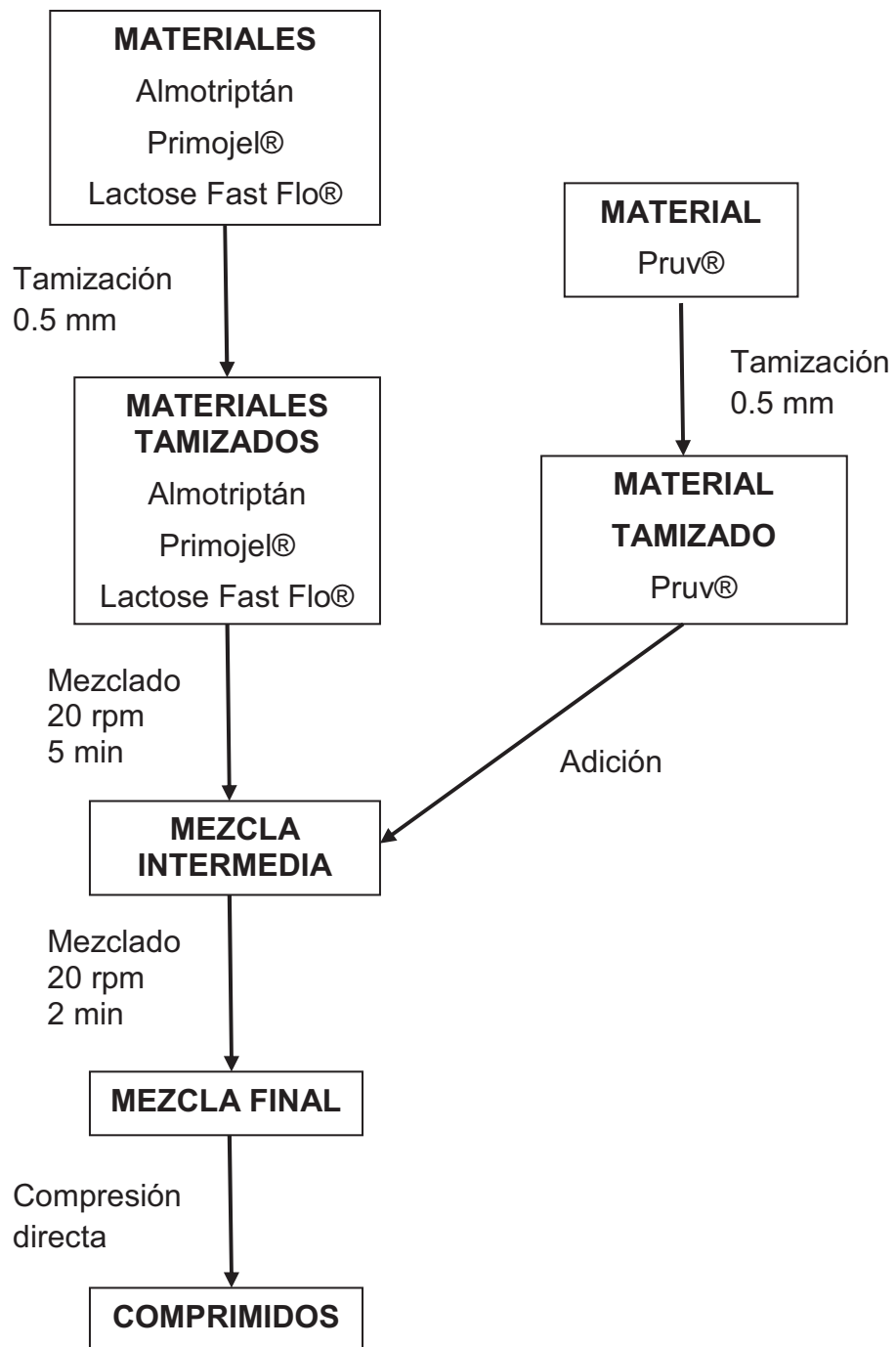


Figura 4.76: Diagrama de proceso para comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

Los tres lotes fabricados han sido elaborados siguiendo los mismos pasos que los indicados en el diagrama de flujo y han sido codificados como: L1, L2 y L3.

4.3.8.2.3.- Proceso de fabricación

Siguiendo el diagrama de proceso mostrado en la figura 4.76, se van a detallar las etapas seguidas para la fabricación de los 3 lotes de comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente.

- Paso 1. Pesada de materias primas
Se procede a abrir los envases donde están guardadas las materias primas necesarias para la fabricación del lote, y se realiza la pesada de los diferentes componentes buscando las cantidades teóricas descritas. En la tabla 4.53, se muestran las pesadas reales para los lotes de Lactose Fast Flo®: L1, L2 y L3.

Materia	Cantidad Teórica (g)	Lote L1 Cantidad Real (g)	Lote L2 Cantidad Real (g)	Lote L3 Cantidad Real (g)
Almotriptán	94.50	94.57	94.67	94.45
Primojel®	14.80	14.82	14.77	14.80
Pruv®	2.96	3.00	2.96	3.01
Lactose Fast Flo®	183.79	183.69	183.69	183.83

Tabla 4.53: Pesadas realizadas para la elaboración de los lotes L1, L2 y L3

- Paso 2. Tamizado de materias primas
Se toman las materias almotriptán, Primojel®, Pruv® y Lactose Fast Flo® y se tamizan por separado por un tamiz de 0.5 mm para poder eliminar los posibles aglomerados y apelmazamientos que puedan presentar las materias.
- Paso 3. Obtención de la mezcla intermedia
Las materias almotriptán, Primojel® y Lactose Fast Flo®, son introducidas en un bombo mezclador bicónico (código de equipo SG17) y son mezcladas durante 5 minutos a una velocidad de 20 revoluciones por minuto (r.p.m.). El resultante de este proceso de mezclado es la mezcla intermedia.
- Paso 4. Obtención de la mezcla final
Sin retirar la mezcla intermedia del equipo, se añade el Pruv® previamente tamizado y se somete al conjunto a una nueva etapa de mezclado durante 2 minutos y 20 rpm. Se obtiene la mezcla final, que contiene la masa pulverulenta de todas las materias necesarias para la elaboración de los comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente.

- Paso 5. Ajuste del equipo de compresión

Se procede a configurar la máquina de comprimir excéntrica Bonals (código de equipo CO5) con los punzones de formato redondos de 6 mm de diámetro. Se carga la mezcla final en la tolva del equipo y se realiza el ajuste del equipo.

Para el ajuste del equipo se emplean los siguientes parámetros:

- Peso teórico del comprimido: 54.8 mg
- Fuerza de compresión del equipo:
 - Lote L1 y L3: 4.0
 - Lote L2: 3.5

El ajuste del equipo es realizado con los primeros 500 comprimidos.

- Paso 6. Producción de los comprimidos de almotriptán

Tras el proceso de ajuste para lograr un comprimido adecuado en peso, comienza la fase de producción de comprimidos.

El proceso de fabricación ha durado en torno a 2 horas (dependiendo del lote), tomando como hora 00:00 el momento de la finalización del ajuste del equipo. Durante este tiempo, se ha realizado un control en proceso de los comprimidos obtenidos, determinándose:

- Peso de los comprimidos: 5 comp. cada 15 minutos.
- Dureza de los comprimidos: 3 comp. cada 15 minutos.

Los resultados de todos los controles en proceso efectuados se encuentran descritos en el apartado 4.3.8.2.4.

Debido a la cantidad de comprimidos necesaria para el ajuste de la máquina y a querer evitar que los últimos comprimidos no tengan las mismas características que los primeros y por tanto no sean representativos del conjunto, se toma solo la fracción central como aptos para ser ensayados en la siguiente fase de estudio de los parámetros de calidad del producto obtenido.

Por tanto, descontando ajustes, controles en proceso y el descarte de polvo final, para los ensayos analíticos posteriores, hay disponibles 2000 comprimidos por lote.

4.3.8.2.4.- Controles en proceso

4.3.8.2.4.1.- Dureza

Acorde al plan de muestreo descrito en el apartado 4.2.1.3., se va a realizar un control de la dureza de las unidades fabricadas.

En las tablas 4.54, 4.55 y 4.56 se muestran los resultados de los controles en proceso de los tres lotes elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente.

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote L1				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	101	111	92	101 (Max:111; Min:92)
0:12	104	109	101	104 (Max:109; Min:101)
0:20	93	115	100	103 (Max:115; Min:93)
0:30	110	105	101	105 (Max:110; Min:101)
0:42	92	100	91	94 (Max:100; Min:91)
0:56	96	98	102	99 (Max:102; Min:96)
1:09	102	105	97	101 (Max:105; Min:97)
1:25	109	102	102	104 (Max:109; Min:102)
1:40	101	104	108	104 (Max:108; Min:101)
1:53	100	102	104	102 (Max:104; Min:100)
2:02	93	101	104	99 (Max:104; Min:93)
Media (N)				101.65
Desviación Estándar				5.74
Coeficiente de Variación (%)				5.65

Tabla 4.54: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote L1

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote L2				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	67	62	69	66 (Max:69; Min:62)
0:08	53	49	54	52 (Max:54; Min:49)
0:13	40	58	47	48 (Max:58; Min:40)
0:19	36	36	40	38 (Max:40; Min:36)
0:27	34	58	35	42 (Max:58; Min:34)
0:33	31	36	32	33 (Max:36; Min:31)
0:42	110	122	106	113 (Max:122; Min:106)
0:49	117	122	113	117 (Max:122; Min:113)
0:59	122	108	111	114 (Max:122; Min:108)
1:08	109	110	118	112 (Max:118; Min:109)
1:16	111	114	108	111 (Max:114; Min:108)
1:24	119	117	117	117 (Max:119; Min:117)
1:34	106	96	115	106 (Max:115; Min:96)
1:50	109	115	115	113 (Max:115; Min:109)
2:03	102	113	114	110 (Max:114; Min:102)
Media (N)				112.49
Desviación Estándar				6.07
Coeficiente de Variación (%)				5.40

Tabla 4.55: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote L2. Cálculos estadísticos realizados a partir del tiempo 0:42 horas hasta el final.

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote L3				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	111	114	104	110 (Max:114; Min:104)
0:05	87	79	92	86 (Max:92; Min:79)
0:15	111	114	109	111 (Max:114; Min:109)
0:27	96	104	110	103 (Max:110; Min:96)
0:45	85	92	92	90 (Max:92; Min:85)
0:55	105	101	111	106 (Max:111; Min:101)
1:05	82	98	104	95 (Max:104; Min:82)
1:21	100	104	105	103 (Max:105; Min:100)
1:33	101	89	106	99 (Max:106; Min:89)
1:44	114	105	100	106 (Max:114; Min:100)
1:58	96	88	101	95 (Max:101; Min:88)
Media (N)				100.28
Desviación Estándar				9.63
Coeficiente de Variación (%)				9.61

Tabla 4.56: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote L3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.77, 4.78 y 4.79. Dichos gráficos han sido realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis.

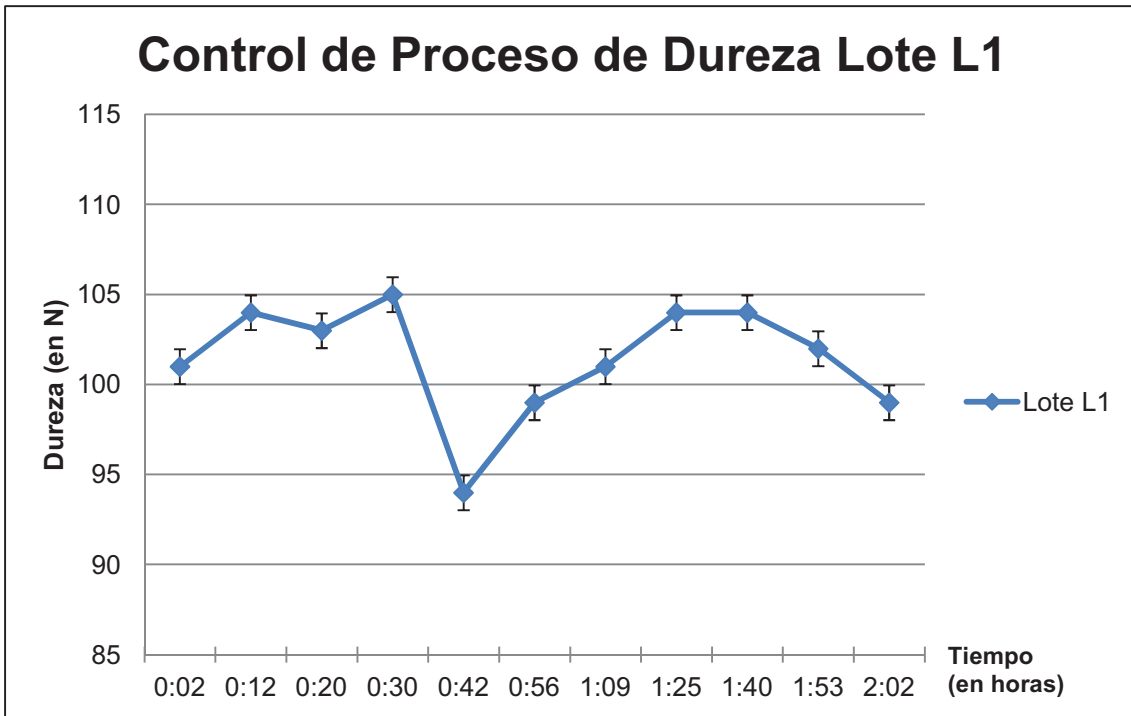


Figura 4.77: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote L1

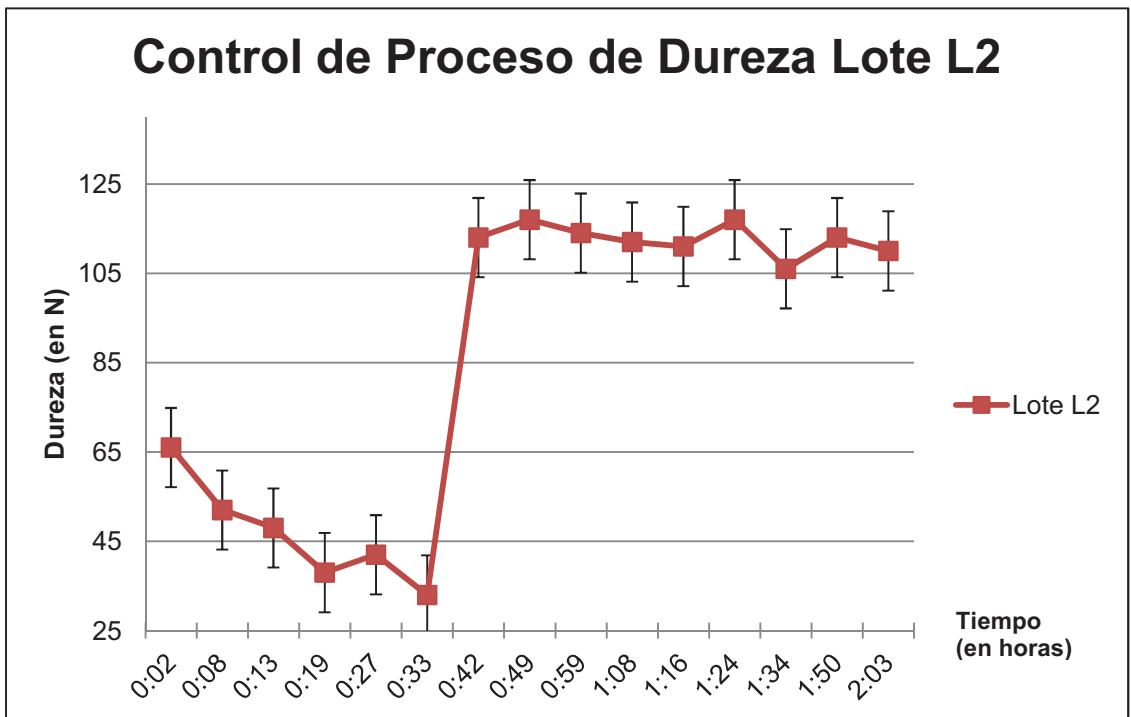


Figura 4.78: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote L2

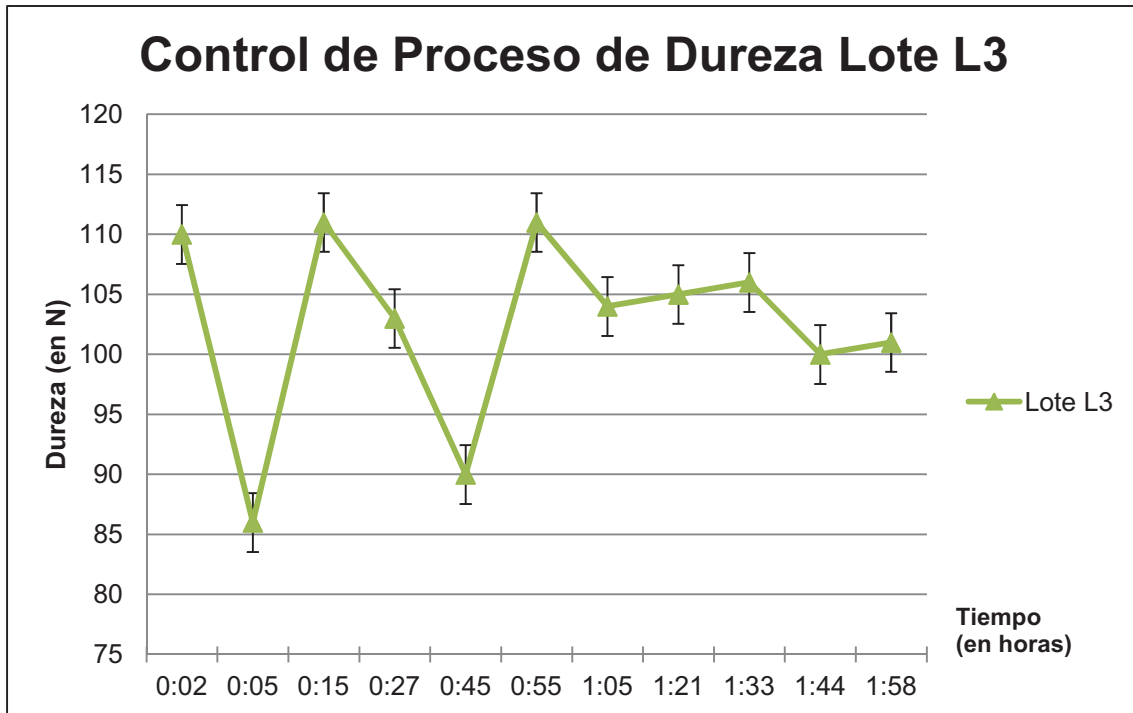


Figura 4.79: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote L3

A continuación se muestra en un solo gráfico de control los resultados de los tres lotes a fin de facilitar la comparación entre ellos (ver figura 4.80)

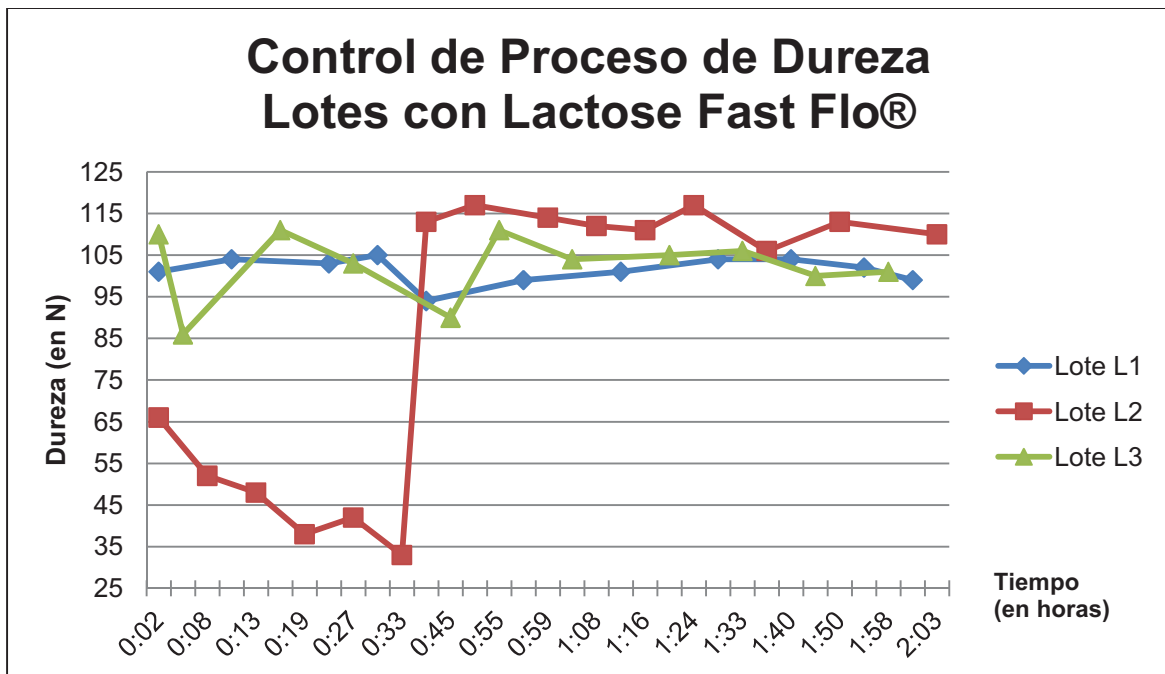


Figura 4.80: Gráfico de control de dureza de los comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

La revisión de los resultados obtenidos para el control de dureza de los comprimidos fabricados con Lactose Fast Flo® como excipiente, muestran que es posible obtener un comprimido con una dureza superior a 80 N de tal forma

que el riesgo de tener problemas en las fases posteriores del proceso de producción no es muy elevado.

Cabe destacar que en el lote L2, inicialmente se ajustó la fuerza de compresión de la máquina de comprimir a 3.5. Tras media hora de fabricación se observó mediante los controles en proceso como los comprimidos obtenidos presentaban una dureza muy inferior a la requerida, por lo que después del control realizado en el tiempo 0:33 horas, se ha ajustado la fuerza de compresión de la máquina a 4.0 (misma fuerza que la ajustada para los otros dos lotes producidos con este excipiente: L1 y L3) obteniéndose desde ese momento comprimidos de dureza semejante a los obtenidos en los lotes L1 y L3.

4.3.8.2.4.2.- Peso de los comprimidos

Paralelamente al control en proceso definido para la dureza, se va realizar también el control del peso. Para ello, acorde al plan de muestreo definido en el apartado 4.2.1.3, se va determinar el peso de 5 comprimidos cada 15 minutos.

En las tablas 4.57, 4.58 y 4.59 se muestran los resultados de los controles de peso de los tres lotes elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente.

Control en proceso de Peso (en mg): Lote L1						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	56	55	55	56	57	56
0:12	57	56	57	55	57	56
0:20	57	56	56	58	57	57
0:30	55	55	57	58	56	56
0:42	55	58	58	56	56	57
0:56	55	56	54	57	57	56
1:09	55	56	55	57	55	56
1:25	58	57	54	55	55	56
1:40	55	55	58	56	56	56
1:53	55	56	56	55	57	56
2:02	57	57	56	54	56	56
Media (mg)						56.07
Desviación Estándar						1.10
Coeficiente de Variación (%)						1.97

Tabla 4.57: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote L1

Control en proceso de Peso (en mg): Lote L2						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	55	55	57	55	55	55
0:08	56	54	52	54	53	54
0:13	52	54	55	56	55	54
0:19	54	52	51	55	53	53
0:27	54	52	52	55	52	53
0:33	54	53	54	54	53	54
0:42	53	55	53	54	56	54
0:49	54	55	54	52	52	53
0:59	56	53	55	54	53	54
1:08	56	55	56	55	56	56
1:16	57	54	57	55	56	56
1:24	57	56	55	56	56	56
1:34	57	56	57	56	56	56
1:50	57	56	57	56	55	56
2:03	57	56	55	56	57	56
Media (mg)						54.75
Desviación Estándar						1.59
Coeficiente de Variación (%)						2.90

Tabla 4.58: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote L2

Control en proceso de Peso (en mg): Lote L3						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	56	54	56	54	53	55
0:05	59	57	58	57	56	57
0:15	54	56	55	55	54	55
0:27	55	56	57	57	59	57
0:45	55	57	59	57	57	57
0:55	58	56	56	57	56	57
1:05	57	57	56	58	56	57
1:21	55	56	58	57	57	57
1:33	57	55	58	56	58	57
1:44	55	54	56	57	58	56
1:58	55	56	55	58	57	56
Media (mg)						56.33
Desviación Estándar						1.40
Coeficiente de Variación (%)						2.49

Tabla 4.59: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote L3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.81, 4.82 y 4.83. Dichos gráficos han sido

realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis. Se ha considerado como especificación para este control en proceso el mismo que el establecido para el producto actualmente comercializado: $\pm 5\%$ del valor nominal de ajuste de la máquina de comprimir.

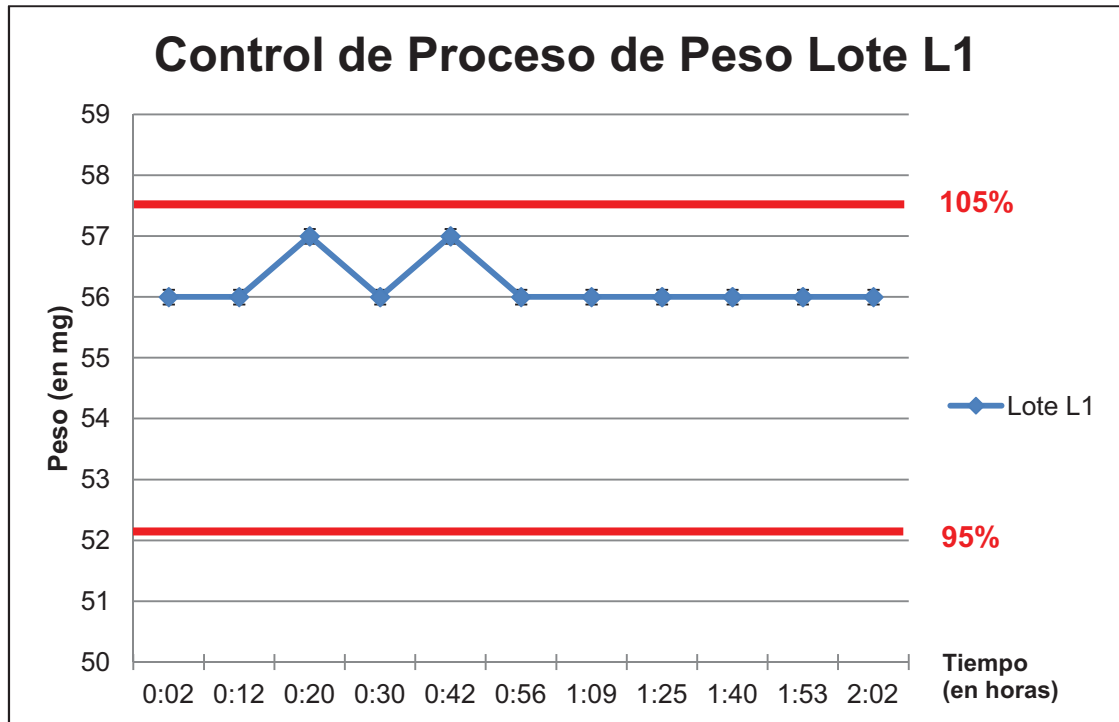


Figura 4.81: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote L1

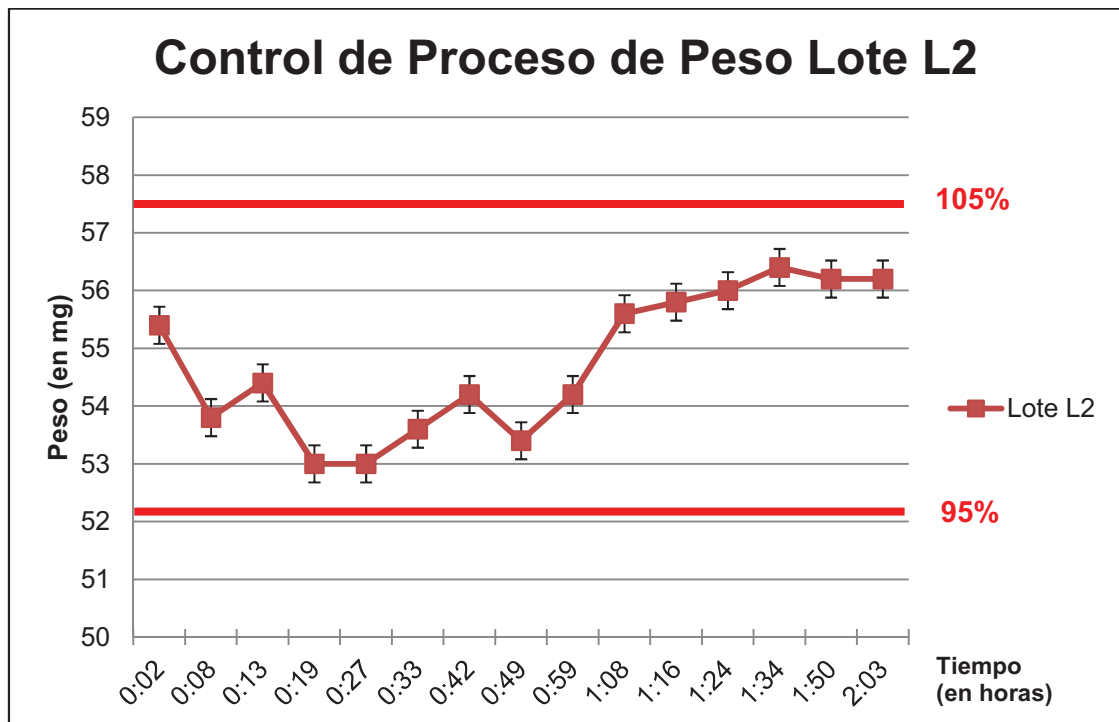


Figura 4.82: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote L2

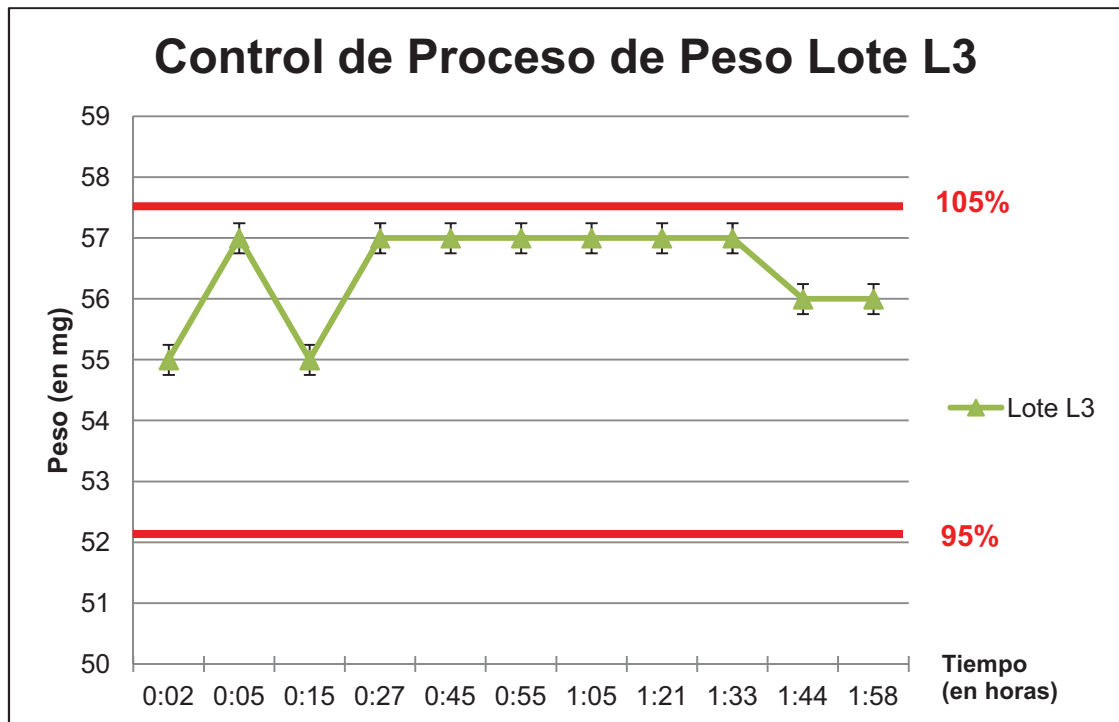


Figura 4.83: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote L3

A continuación, al igual que lo mostrado para el control en proceso de dureza, se muestra en un solo gráfico (figura 4.84) los resultados de los controles de peso efectuados en los tres lotes para facilitar la comparación entre los diferentes lotes.

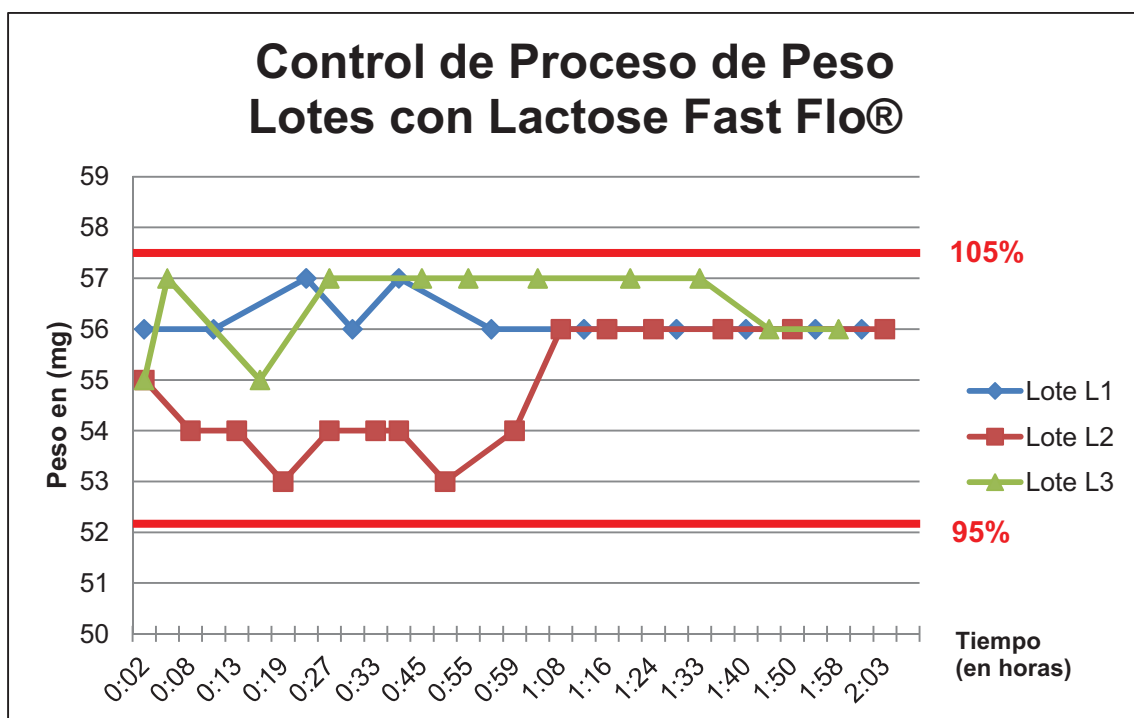


Figura 4.84: Gráfico de control de peso de los comprimidos de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

La revisión de los resultados de los controles en proceso de peso de los lotes fabricados con Lactose Fast Flo® como excipiente permite comprobar que el proceso ha estado bajo control en todo momento obteniéndose de forma consistente comprimidos dentro del intervalo de pesos definido para el producto ($\pm 5\%$ del peso teórico) teniendo en cuenta incluso la expansión del error cometido. Aunque la Farmacopea Europea permite un intervalo de $\pm 10\%$ para este tipo de comprimidos, se buscado cumplir con el mismo intervalo de control del proceso actual de fabricación.

Al igual que lo comentado para los lotes fabricados con Emcompress® como excipiente, se puede observar que la capacidad del proceso (C_p) de fabricación es baja y está descentrado ya que el valor medio de los comprimidos está alejado del valor teórico (54.8 mg). Tal y como se explica en el apartado 4.3.8.1.4.2 de este documento, los orígenes más probables de esto son la actuación del operador y la capacidad de la máquina para obtener un producto de características constantes.

En la tabla 4.60 se puede observar un breve estudio estadístico de los lotes L1, L2 y L3 para los controles en proceso de peso.

	Control en proceso de peso – Lactose Fast Flo®		
	Lote L1	Lote L2	Lote L3
PROMEDIO	56.07	54.75	56.33
SD	1.10	1.59	1.40
CV	1.97	2.90	2.49
C_p	0.83	0.58	0.65

Tabla 4.60: Estudio estadístico de los resultados de control en proceso de peso de los lotes L1, L2 y L3.

A partir de los datos primarios de los controles en proceso (mostrados en la tablas 4.57, 4.58 y 4.59) se realiza un análisis de la varianza de 1 factor, para evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas entre los lotes, o por el contrario, se puede considerar que todos los lotes fabricados son homogéneos.

El análisis se ha realizado empleando la hoja de cálculo Excel®, siendo el resultado obtenido, el mostrado en la tabla 4.61.

ANOVA – Lotes Lactose Fast Flo®						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	24.422	2	12.211	15.754	1.573 x 10 ⁻⁵	3.285
Dentro de los grupos	25.578	33	0.775			
Total	50.000	35				

Tabla 4.61: ANOVA de los lotes fabricados con Lactose Fast Flo® como excipiente.

El valor de “F” calculado es mayor que el valor crítico de F, lo cual indica que sí existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres lotes analizados. La probabilidad de que las diferencias encontradas sean debidas al azar es extremadamente pequeña, por lo que se puede asegurar que los tres lotes no son homogéneos.

La revisión de los datos primarios de los controles de pesos (tablas 4.57, 4.58 y 4.59) y los gráficos de control generados (figuras 4.81, 4.82, 4.83 y 4.84) permiten advertir como los datos del lote L2, al igual que lo ocurrido en el control de dureza, pueden ser el origen de la no homogeneidad. Por ello se realiza un análisis de la varianza con los lotes L1 y L3 a fin de verificar estadísticamente si estos lotes son homogéneos y por tanto la afirmación acerca del lote L2 es cierta. El análisis realizado se muestra en la tabla 4.62.

ANOVA – Lotes L1 y L3						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.409	1	0.409	0.978	0.334	4.351
Dentro de los grupos	8.364	20	0.418			
Total	8.773	21				

Tabla 4.62: ANOVA de los lotes L1 y L3.

El valor “F” calculado es menor que el valor de F crítico, por lo que se puede afirmar que no existen diferencias significativas entre los lotes L1 y L3. Se concluye que las diferencias encontradas al analizar estadísticamente los tres lotes provienen del lote L2. Dichas diferencias se pueden atribuir a la falta de experiencia del operador del proceso.

4.3.8.3.- Fabricación de lotes piloto usando Spherolac® 100 como excipiente

4.3.8.3.1.- Fórmula diseñada para la fabricación del lote

Partiendo de la fórmula unitaria calculada en el apartado 4.3.7.2 y que se muestra en la tabla 4.40, se decide elaborar un lote de 5000 comprimidos como tamaño teórico.

A continuación se muestran los cálculos y necesidades de materiales para la fabricación del lote previsto. Los cálculos están recogidos en la tabla 4.63.

Material	Fórmula Unitaria (en mg)	Fórmula piloto 5000 comprimidos (en g)
Almotriptán	17.50	87.50
Primojel®	2.85	14.27
Pruv®	0.57	2.85
Spherolac 100®	36.15	180.76
TOTAL	57.07	285.39

Tabla 4.63: Cantidades para la fabricación de un lote de 5000 comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente.

Estas cantidades son las teóricas para la elaboración de un lote, por lo que se tendrá que realizar tres pesadas independientes para elaborar los tres lotes previstos.

4.3.8.3.2.- Diagrama de flujo de la fabricación

Al igual que los procesos anteriormente definidos, la fabricación consiste en una mezcla simple de los componentes en dos fases (para lograr una homogeneidad adecuada en la mezcla de todos materiales), seguida de una fase de compresión en máquina de comprimir.

A continuación, se muestra la figura 4.85 con el diagrama de flujo del proceso de fabricación definido para lotes de comprimidos de almotriptán elaborados con Spherolac 100® como excipiente, que es análogo a los mostrados previamente en la figura 4.67 y 4.76 para los excipientes Emcompress® y Lactosa Fast Flo® respectivamente.

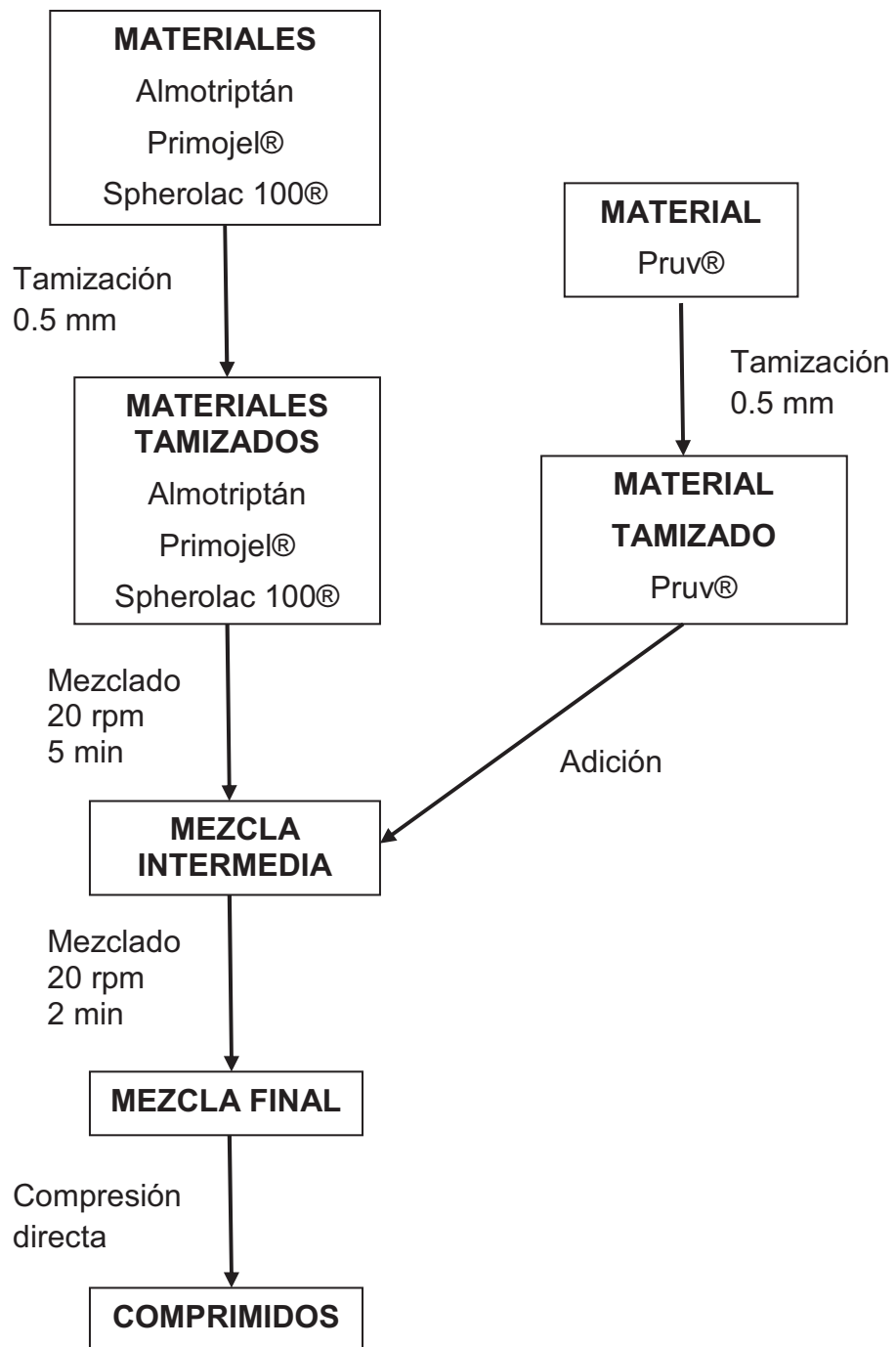


Figura 4.85: Diagrama de proceso para comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

Los tres lotes fabricados han sido elaborados siguiendo los mismos pasos que los indicados en el diagrama de flujo y han sido codificados como: S1, S2 y S3.

4.3.8.3.3.- Proceso de fabricación

Siguiendo el diagrama de proceso mostrado en la figura 4.85, se van a detallar las etapas seguidas para la fabricación de los 3 lotes de comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente.

- Paso 1. Pesada de materias primas

Se procede a abrir los envases donde están guardadas las materias primas necesarias para la fabricación del lote, y se realiza la pesada de los diferentes componentes buscando las cantidades teóricas descritas. En la tabla 4.64, se muestran las pesadas reales para los lotes de Spherolac 100®: S1, S2 y S3.

Materia	Cantidad Teórica (g)	Lote S1 Cantidad Real (g)	Lote S2 Cantidad Real (g)	Lote S3 Cantidad Real (g)
Almotriptán	87.50	87.17	87.65	87.61
Primojel®	14.27	14.39	14.27	14.54
Pruv®	2.85	2.95	2.88	2.90
Spherolac 100®	180.76	180.89	180.60	180.75

Tabla 4.64: Pesadas realizadas para la elaboración de los lotes S1, S2 y S3

- Paso 2. Tamizado de materias primas

Se toman las materias almotriptán, Primojel®, Pruv® y Spherolac 100® y se tamizan por separado por un tamiz de 0.5 mm para poder eliminar los posibles aglomerados y apelmazamientos que puedan presentar las materias.

- Paso 3. Obtención de la mezcla intermedia

Las materias almotriptán, Primojel® y Spherolac 100®, son introducidas en un bombo mezclador bicónico (código de equipo SG17) y son mezcladas durante 5 minutos a una velocidad de 20 revoluciones por minuto (r.p.m.). El resultante de este proceso de mezclado es la mezcla intermedia.

- Paso 4. Obtención de la mezcla final

Sin retirar la mezcla intermedia del equipo, se añade el Pruv® previamente tamizado y se somete al conjunto a una nueva etapa de mezclado durante 2 minutos y 20 rpm. Se obtiene la mezcla final, que contiene la masa pulverulenta de todas las materias necesarias para la elaboración de los comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente.

- Paso 5. Ajuste del equipo de compresión

Se procede a configurar la máquina de comprimir excéntrica Bonals (código de equipo CO5) con los punzones de formato redondos de 6 mm

de diámetro. Se carga la mezcla final en la tolva del equipo y se realiza el ajuste del equipo.

Para el ajuste del equipo se emplean los siguientes parámetros:

- Peso teórico del comprimido: 57.0 mg
- Fuerza de compresión del equipo:
 - Lote S1 y S3: 3.0
 - Lote S2: 4.0

El ajuste del equipo es realizado con los primeros 500 comprimidos.

- Paso 6. Producción de los comprimidos de almotriptán

Tras el proceso de ajuste para lograr un comprimido adecuado en peso, comienza la fase de producción de comprimidos.

El proceso de fabricación ha durado algo más de 2 horas (dependiendo del lote), tomando como hora 00:00 el momento de la finalización del ajuste del equipo. Durante este tiempo, se ha realizado un control en proceso de los comprimidos obtenidos, determinándose:

- Peso de los comprimidos: 5 comp. cada 15 minutos.
- Dureza de los comprimidos: 3 comp. cada 15 minutos.

Los resultados de todos los controles en proceso efectuados se encuentran descritos en el apartado 4.3.8.3.4.

Debido a la cantidad de comprimidos necesaria para el ajuste de la máquina y a querer evitar que los últimos comprimidos no tengan las mismas características que los primeros y por tanto no sean representativos del conjunto, se toma solo la fracción central como aptos para ser ensayados en la siguiente fase de estudio de los parámetros de calidad del producto obtenido.

Por tanto, descontando ajustes, controles en proceso y el descarte de polvo final, para los ensayos analíticos posteriores, hay disponibles 2000 comprimidos por lote.

4.3.8.3.4.- Controles en proceso

4.3.8.3.4.1.- Dureza

Acorde al plan de muestreo descrito en el apartado 4.2.1.3., se va a realizar un control de la dureza de las unidades fabricadas.

En las tablas 4.65, 4.66 y 4.67 se muestran los resultados de los controles en proceso de los tres lotes elaborados con Spherolac 100® como excipiente.

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote S1				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	76	78	85	80 (Max:85; Min:76)
0:05	88	83	92	88 (Max:92; Min:83)
0:10	83	92	83	86 (Max:92; Min:83)
0:15	84	85	80	83 (Max:85; Min:80)
0:30	88	82	74	81 (Max:88; Min:82)
0:43	83	78	80	80 (Max:83; Min:78)
0:55	83	76	82	80 (Max:83; Min:76)
1:09	83	84	80	82 (Max:84; Min:80)
1:25	88	78	84	83 (Max:88; Min:78)
1:42	79	85	82	82 (Max:85; Min:79)
1:55	87	82	87	85 (Max:87; Min:82)
2:11	87	82	83	84 (Max:87; Min:82)
Media (N)				82.93
Desviación Estándar				4.16
Coeficiente de Variación (%)				5.02

Tabla 4.65: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote S1

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote S2				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	87	83	85	85 (Max:87; Min:83)
0:05	91	91	76	86 (Max:91; Min:76)
0:14	83	85	79	82 (Max:85; Min:79)
0:28	79	87	74	80 (Max:87; Min:74)
0:47	78	84	85	82 (Max:85; Min:78)
0:59	95	91	92	92 (Max:95; Min:91)
1:12	84	88	84	85 (Max:88; Min:84)
1:25	85	91	83	86 (Max:91; Min:83)
1:38	91	79	91	87 (Max:91; Min:79)
1:51	76	82	83	80 (Max:83; Min:76)
2:01	88	85	87	87 (Max:88; Min:85)
2:09	91	83	85	86 (Max:91; Min:83)
Media (N)				85.02
Desviación Estándar				4.96
Coeficiente de Variación (%)				5.84

Tabla 4.66: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote S2

Control en proceso de Dureza (en Newtons): Lote S3				
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Promedio
0:02	73	80	79	77 (Max:80; Min:73)
0:06	83	82	82	82 (Max:83; Min:82)
0:14	88	83	88	86 (Max:88; Min:83)
0:30	80	79	75	78 (Max:80; Min:75)
0:44	80	82	82	81 (Max:82; Min:80)
0:57	79	78	80	79 (Max:80; Min:78)
1:03	82	82	82	82 (Max:82; Min:82)
1:20	84	80	79	81 (Max:84; Min:79)
1:36	82	78	78	79 (Max:82; Min:78)
1:50	80	79	80	80 (Max:80; Min:79)
2:07	76	84	83	81 (Max: 84; Min:76)
Media (N)				80.62
Desviación Estándar				3.12
Coeficiente de Variación (%)				3.87

Tabla 4.67: Resultados del control en proceso de dureza durante la fabricación del lote S3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.86, 4.87 y 4.88. Dichos gráficos han sido realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis.

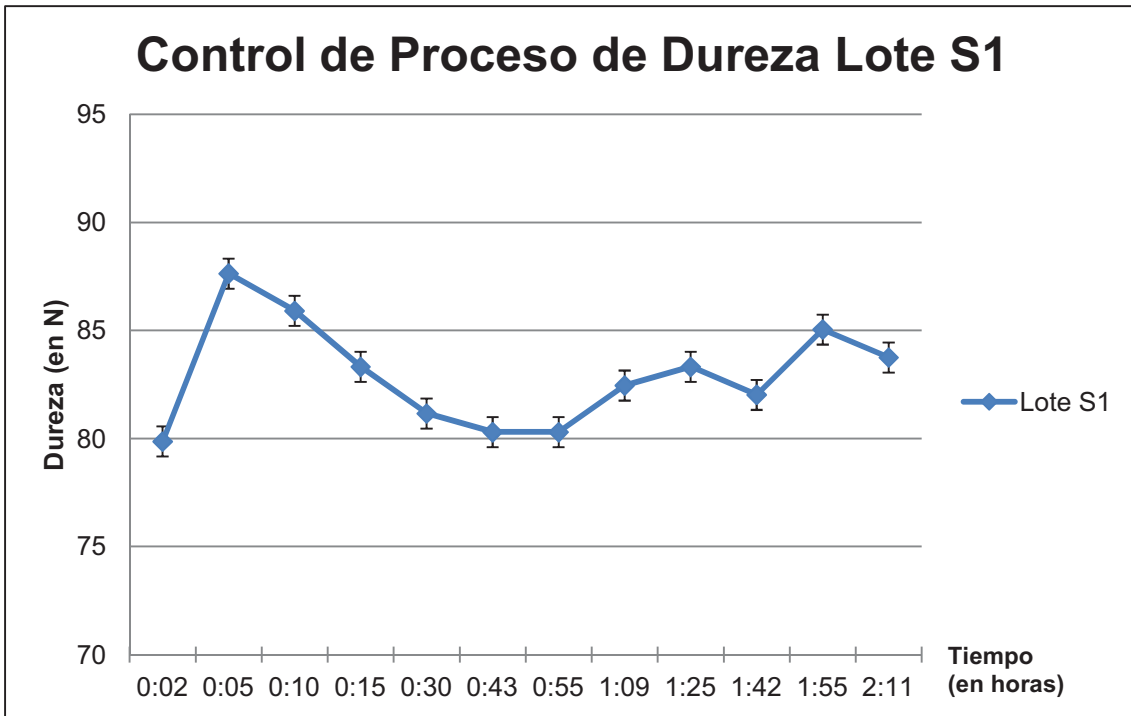


Figura 4.86: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote S1

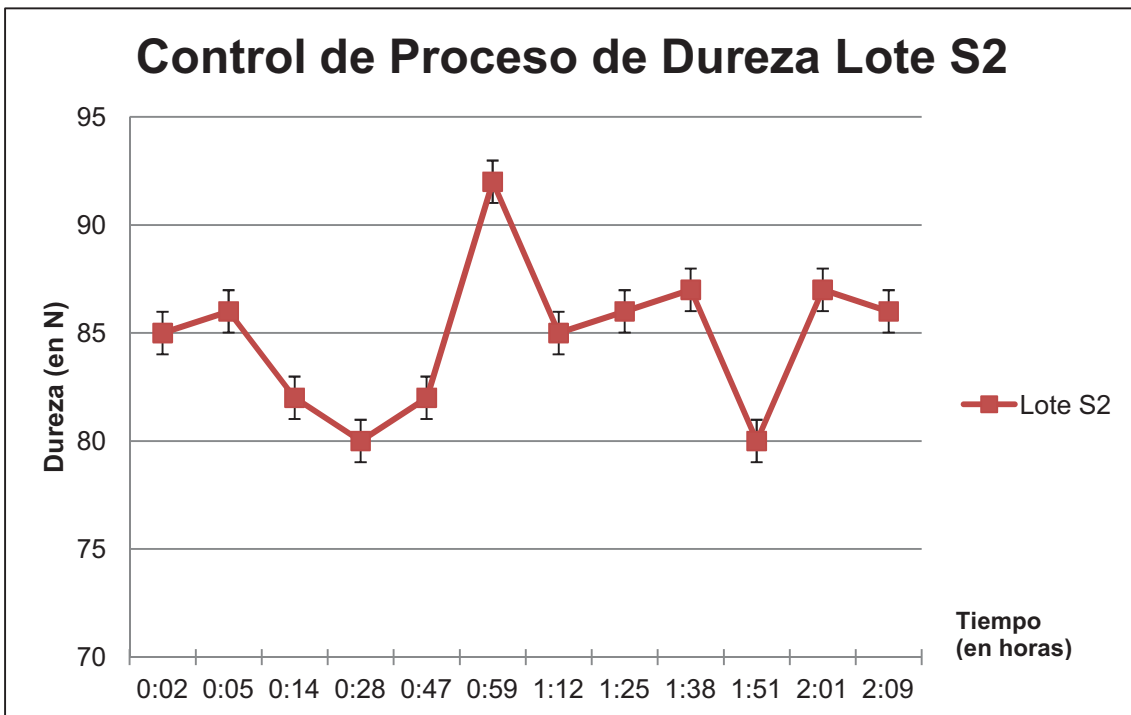


Figura 4.87: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote S2

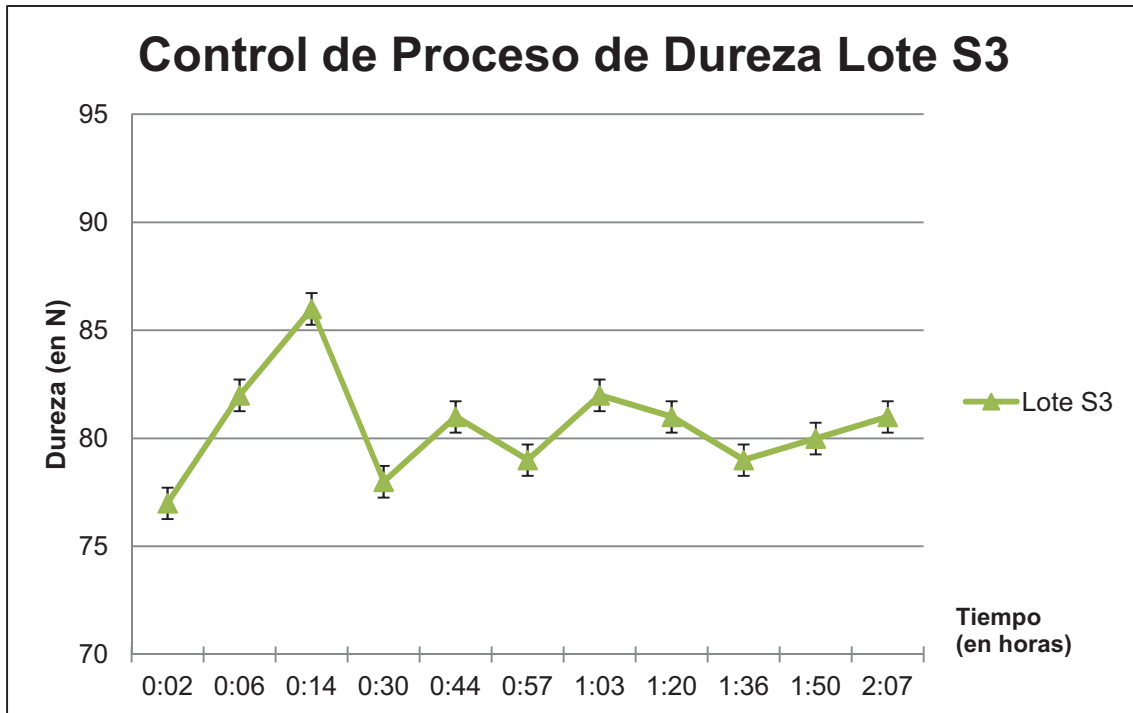


Figura 4.88: Gráfico de control de dureza de comprimidos del lote S3

A continuación se muestra en un solo gráfico de control los resultados de los tres lotes a fin de facilitar la comparación entre ellos (ver figura 4.89)

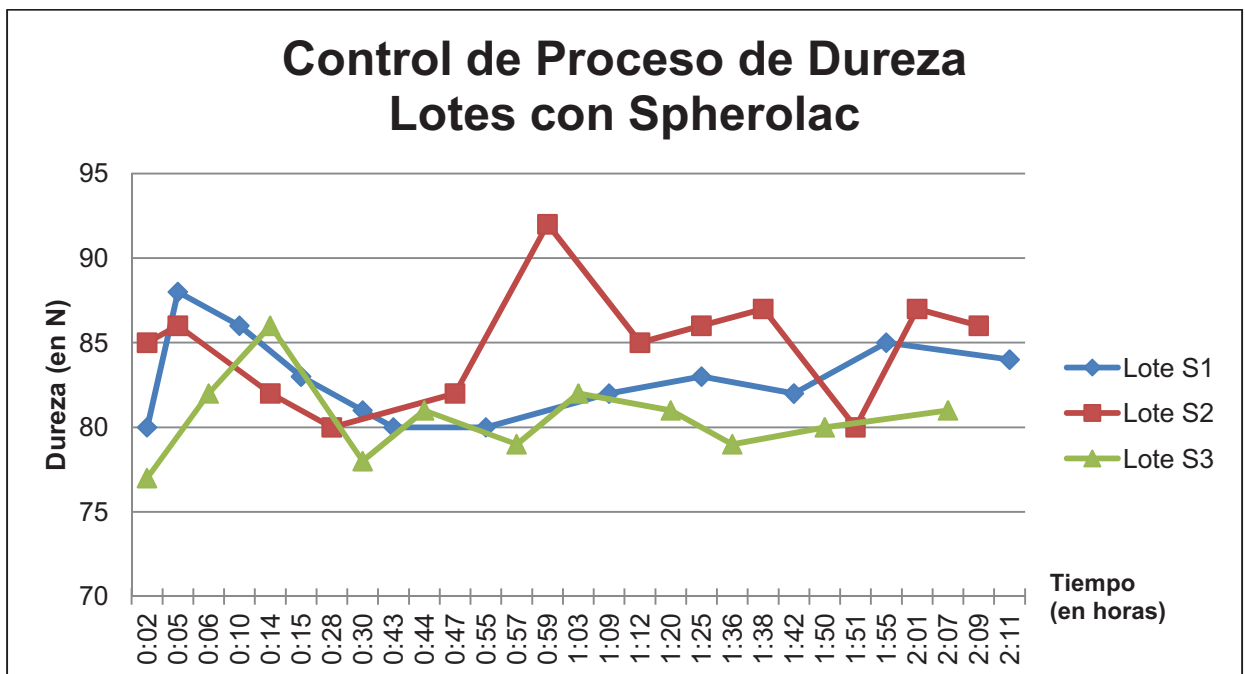


Figura 4.89: Gráfico de control de dureza de los comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

La revisión de los resultados obtenidos para el control de dureza de los comprimidos fabricados con Spherolac 100® como excipiente, muestran que

es posible obtener un comprimido con una dureza superior a 80 N que pueda continuar con las fases posteriores del proceso de producción.

Cabe destacar para los tres lotes fabricados con este excipiente, que la incertidumbre de las mediciones realizadas ha sido muy baja.

4.3.8.3.4.2.- Peso de los comprimidos

Paralelamente al control en proceso definido para la dureza, se va realizar también el control del peso. Para ello, acorde al plan de muestreo definido en el apartado 4.2.1.3., se va determinar el peso de 5 comprimidos cada 15 minutos.

En las tablas 4.68, 4.69 y 4.70 se muestran los resultados de los controles de peso de los tres lotes elaborados con Spherolac 100® como excipiente.

Control en proceso de Peso (en mg): Lote S1						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	59	55	57	58	57	57
0:05	55	59	59	57	56	57
0:10	56	57	59	59	58	58
0:15	57	58	59	58	56	58
0:30	58	58	58	58	56	58
0:43	56	57	55	58	55	56
0:55	58	56	58	57	59	58
1:09	58	57	56	57	55	57
1:25	57	56	58	57	56	57
1:42	56	56	56	55	57	56
1:55	57	57	57	57	57	57
2:11	56	57	56	55	58	56
Media (mg)						57.00
Desviación Estándar						1.19
Coeficiente de Variación (%)						2.09

Tabla 4.68: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote S1

Control en proceso de Peso (en mg): Lote S2						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	57	60	54	55	58	57
0:05	57	57	57	56	58	57
0:14	57	59	57	58	57	58
0:28	57	57	58	59	55	57
0:47	58	57	59	60	61	59
0:59	56	56	55	57	58	56
1:12	56	57	58	57	56	57
1:25	57	56	56	58	57	57
1:38	56	57	58	56	56	57
1:51	58	55	56	55	56	56
2:01	57	57	57	58	56	57
2:09	57	57	59	56	57	57
Media (mg)						57.03
Desviación Estándar						1.33
Coeficiente de Variación (%)						2.33

Tabla 4.69: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote S2

Control en proceso de Peso (en mg): Lote S3						
Tiempo	Réplica 1	Réplica 2	Réplica 3	Réplica 4	Réplica 5	Promedio
0:02	57	56	56	57	59	57
0:06	56	59	55	55	59	57
0:14	58	57	58	57	57	57
0:30	56	55	55	56	60	56
0:44	57	56	58	58	55	57
0:57	58	56	56	57	56	57
1:03	57	57	56	58	56	57
1:20	56	56	58	57	57	57
1:36	57	57	58	56	56	57
1:50	56	54	56	57	58	56
2:07	57	56	59	57	58	57
Media (mg)						56.82
Desviación Estándar						1.22
Coeficiente de Variación (%)						2.14

Tabla 4.70: Resultados del control en proceso de peso durante la fabricación del lote S3

A continuación se muestran los datos obtenidos en los tres lotes en forma de gráfico de control en las figuras 4.90, 4.91 y 4.92. Dichos gráficos han sido realizados con el valor promedio obtenido a cada tiempo de análisis.

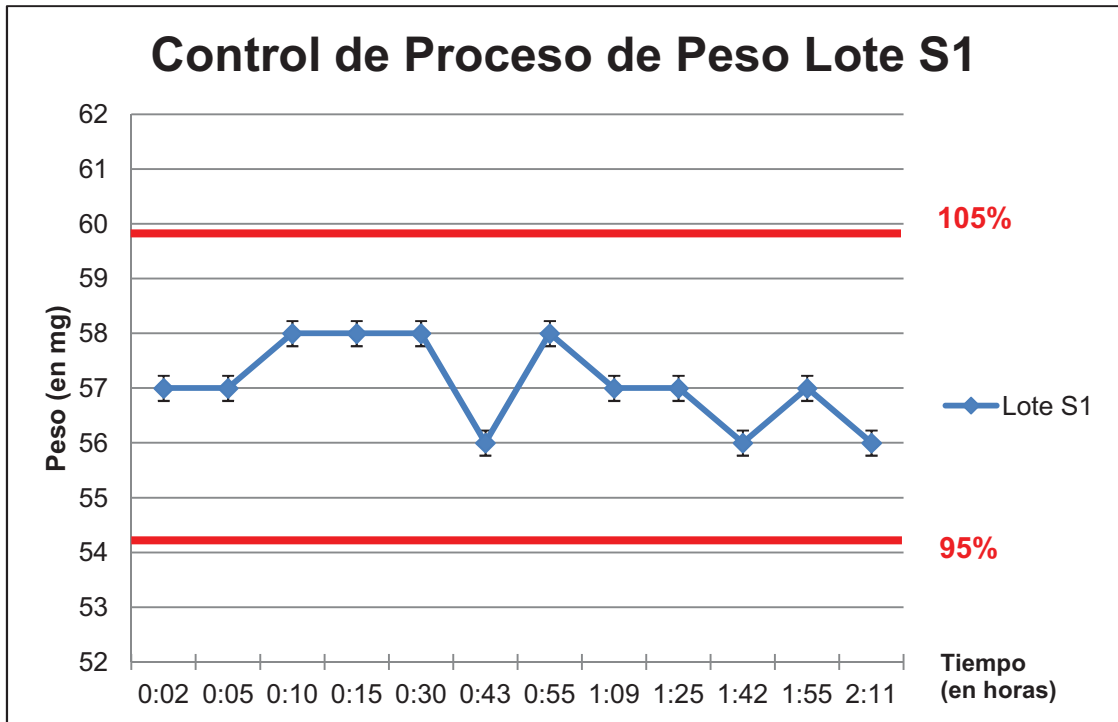


Figura 4.90: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote S1

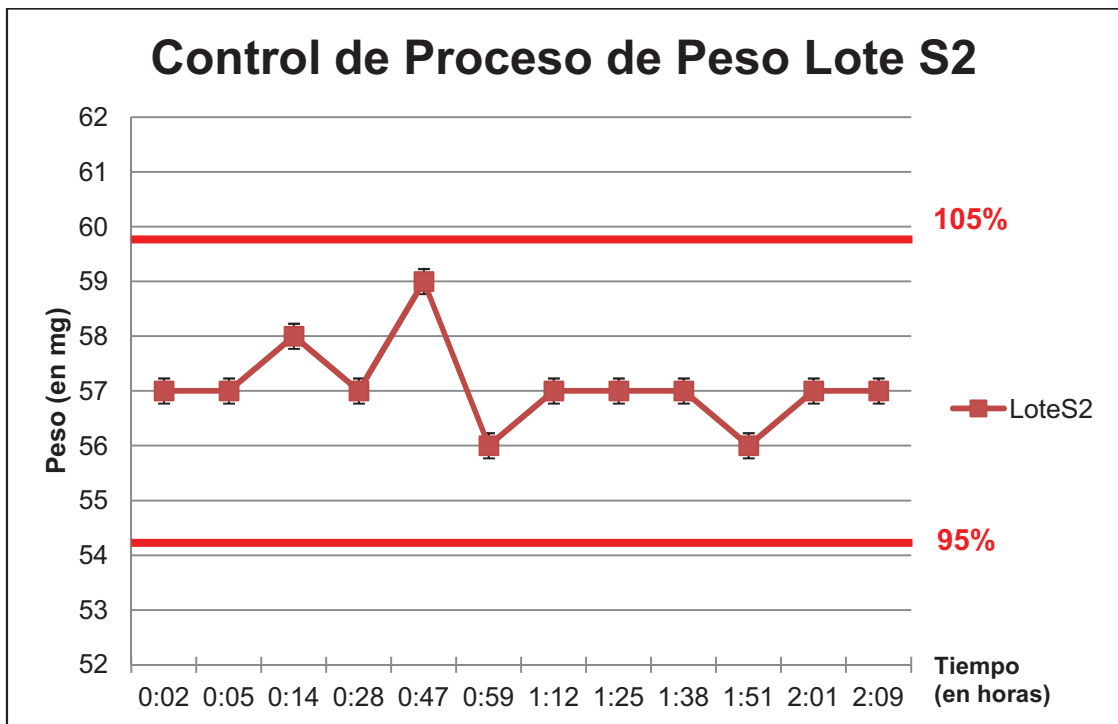


Figura 4.91: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote S2

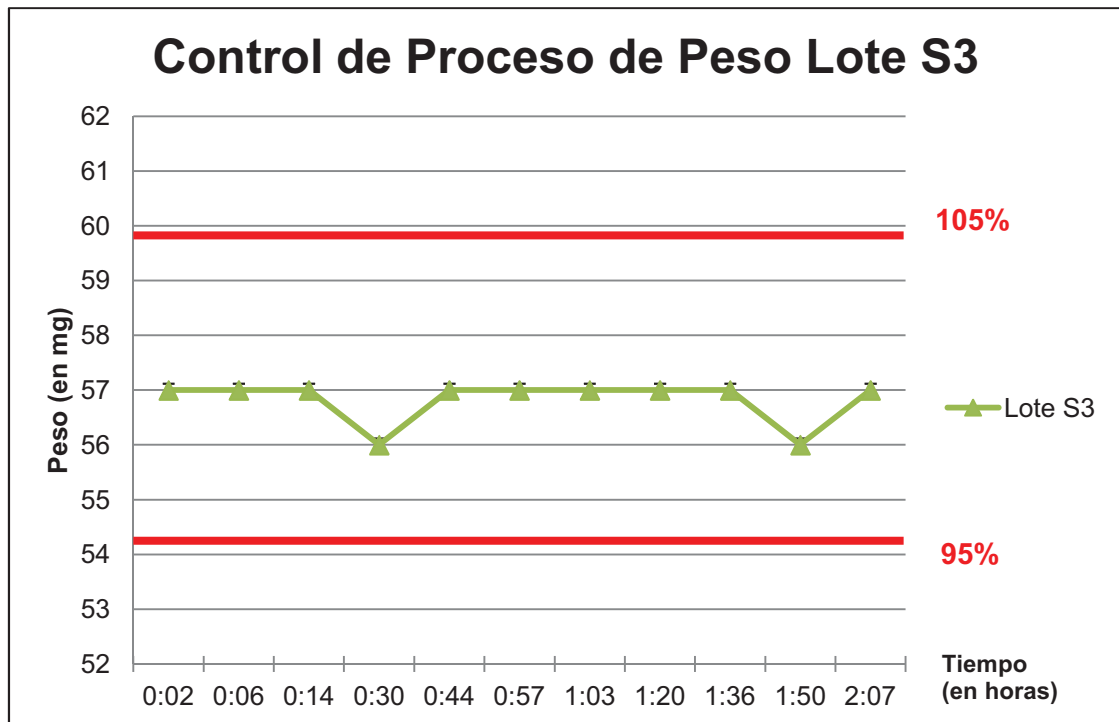


Figura 4.92: Gráfico de control de peso de comprimidos del lote S3

A continuación, al igual que lo mostrado para el control en proceso de dureza, se muestra en un solo gráfico (figura 4.93) los resultados de los controles de peso efectuados en los tres lotes para facilitar la comparación entre los diferentes lotes.

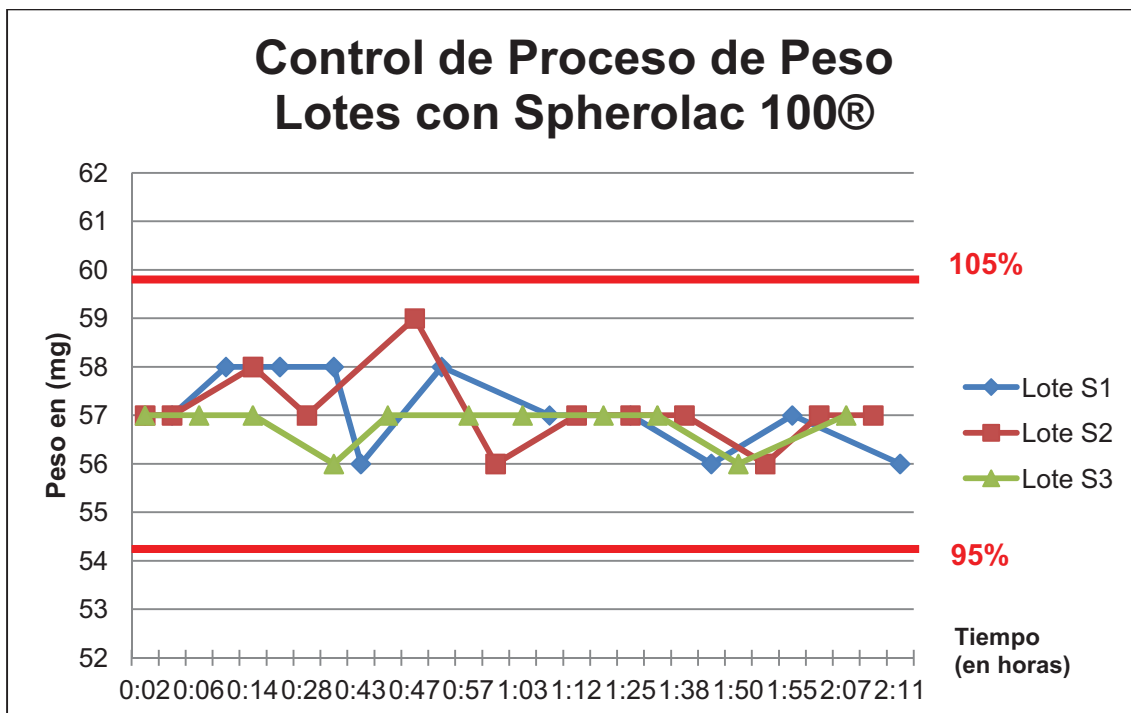


Figura 4.93: Gráfico de control de peso de los comprimidos de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

Los resultados obtenidos del control de peso muestran que el proceso de fabricación con Spherolac® 100 como excipiente de compresión, ha demostrado estar bajo control en todo momento ya que todas las mediciones efectuadas se encuentran dentro del intervalo definido para esta etapa de fabricación (peso objetivo $\pm 5\%$). Aunque la Farmacopea Europea permite un intervalo de $\pm 10\%$ para este tipo de comprimidos, se buscado cumplir con el mismo intervalo de control del proceso actual de fabricación.

A pesar que el cálculo de la capacidad de proceso (C_p) revela que el proceso no es capaz de satisfacer que todos los comprimidos se encuentren dentro del intervalo de cuatro veces la desviación estándar ($C_p = 1.33$), se puede observar en la tabla 4.70 como el valor medio de los comprimidos es prácticamente el mismo que el valor teórico de los mismos y que las capacidades de proceso calculadas son las más altas de los excipientes que se han incluido en este estudio.

En la tabla 4.71 se puede observar un breve estudio estadístico de los lotes S1, S2 y S3 para los controles en proceso de peso.

Control en proceso de peso – Spherolac 100®			
	Lote S1	Lote S2	Lote S3
PROMEDIO	57.00	57.03	56.82
SD	1.19	1.33	1.22
CV	2.09	2.33	2.14
C_p	0.80	0.72	0.78

Tabla 4.71: Estudio estadístico de los resultados de control en proceso de peso de los lotes S1, S2 y S3.

A partir de los datos primarios de los controles en proceso (mostrados en la tablas 4.68, 4.69 y 4.70) se realiza un análisis de la varianza de 1 factor, para evaluar si hay diferencias estadísticamente significativas en tres los lotes, o por el contrario, se puede considerar que todos los lotes fabricados son homogéneos.

El análisis se ha realizado empleando la hoja de cálculo Excel®, siendo el resultado obtenido, el mostrado en la tabla 4.72.

ANOVA – Lotes Spherolac 100®						
Origen de las variaciones	Suma de cuadrados	Grados de libertad	Promedio de los cuadrados	F	Probabilidad	Valor crítico para F
Entre grupos	0.530	2	0.265	0.548	0.583	3.295
Dentro de los grupos	15.470	32	0.483			
Total	16	34				

Tabla 4.72: ANOVA de los lotes fabricados con Spherolac® como excipiente.

El valor de “F” calculado es menor que el valor crítico de F, lo cual indica que no existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres lotes analizados, por lo que los lotes pueden ser considerados como homogéneos.

4.3.9.- Estudio de los parámetros de calidad de los lotes piloto fabricados

Tras la fabricación de los comprimidos siguiendo las fórmulas calculadas con el sistema SeDeM (Apartado 4.3.7.2), es necesario evaluar los atributos de calidad de los mismos como parte de la verificación experimental de las formulaciones desarrolladas.

4.3.9.1.- Lotes fabricados con Emcompress®

A partir de los tres lotes fabricados para la fórmula que contiene Emcompress® como excipiente de compresión directa, lotes E1, E2 y E3, se van a realizar una serie de determinaciones analíticas a fin de evaluar el grado de cumplimiento de los comprimidos obtenidos con los atributos de calidad del comprimido fabricado industrialmente.

4.3.9.1.1.- Disgregación

Siguiendo la descripción del ensayo de la monografía 2.9.1 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y las indicaciones y comentarios del apartado 4.2.1.3, se procede a determinar velocidad de disgregación de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se toman 6 comprimidos del lote y se realizan 2 réplicas de cada lote.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Emcompress® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.73).

Ensayo de Disgregación de Lotes Emcompress®			
Tiempo	Lote E1	Lote E2	Lote E3
Réplica 1	2:51 min	3:17 min	3:03 min
Réplica 2	3:02 min	3:22 min	3:10 min

Tabla 4.73: Resultados de los ensayos de disgregación de los lotes de almotriptán con Emcompress® como excipiente

En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que los lotes de almotriptán con Emcompress® como excipiente de compresión directa tienen, al menos, la misma capacidad de disgregación que el comprimido fabricado industrialmente en la actualidad, cuya especificación para este ensayo tiene que cumplir que la totalidad del comprimido tiene que disgregarse en menos de 15 minutos. Desde el punto de vista de este ensayo, se puede considerar como una mejora del comprimido actual, si bien habrá que verificarlo con los resultados del ensayo de velocidad de disolución.

4.3.9.1.2.- Friabilidad

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.7 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y lo detallado en el apartado 4.2.1.3, se procede a determinar la friabilidad de los comprimidos fabricados con Emcompress® como excipiente de compresión.

Para la realización del ensayo se toman 20 comprimidos del lote.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Emcompress® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.74).

Ensayo de Friabilidad de Lotes Emcompress®			
Ítem	Lote E1	Lote E2	Lote E3
Peso Inicial (en g)	0.957	0.953	0.942
Peso Final (en g)	0.949	0.944	0.933
% de Pérdida de Masa	0.84	0.94	0.96

Tabla 4.74: Resultados de los ensayos de friabilidad de los lotes de almotriptán con Emcompress® como excipiente

A pesar de que todos los lotes ensayados cumplen con el criterio de aceptación establecidos, se observa como los resultados obtenidos concuerdan con la

información obtenida del control en proceso de dureza (apartado 4.3.8.1.4.1). En dicho apartado ya se ponía de manifiesto que los comprimidos obtenidos con Emcompress® como excipiente de compresión directa no eran todo lo robusto que se requiere para comprimidos que posteriormente deberán someterse a un proceso de recubrimiento pelicular. La friabilidad cercana al límite establecido ($\leq 1\%$) hace pensar que existe riesgo de pérdida de masa del núcleo en el agresivo proceso de recubrimiento.

4.3.9.1.3.- Uniformidad de masa

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.5 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y en el apartado previo 4.2.1.3, se procede a determinar la uniformidad de masa de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se pesan individualmente 20 unidades.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Emcompress® como excipiente de compresión directa (ver tablas 4.75, 4.76 y 4.77).

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote E1	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	48.1
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (43.2-52.9mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (38.4-57.7mg)	0

Tabla 4.75: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote E1

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote E2	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	47.4
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (42.7-52.1mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (37.9-56.9mg)	0

Tabla 4.76: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote E2

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote E3	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	47.1
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (42.3-51.8mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (37.6-56.5mg)	0

Tabla 4.77: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote E3

Tras realizar el ensayo de uniformidad de masa, se puede observar que el proceso de fabricación por compresión directa permite la obtención de forma consistente de comprimidos con una variación de peso dentro de la variabilidad permitida.

4.3.9.1.4.- Estudio del perfil de disolución

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.3 de la Real Farmacopea Española [RFE 3^a, 2005] y la Farmacopea Europea [Ph. Eur., 2008] y con los parámetros y configuraciones descritas en el punto 4.2.1.3, se procede a determinar la velocidad de disolución de los comprimidos elaborados con Emcompress® como excipiente de compresión.

A continuación, para cada uno de los lotes elaborados con Emcompress®, se muestran los resultados individuales de los comprimidos ensayados a cada uno de los tiempos fijados para el análisis (ver tablas 4.78, 4.79 y 4.80).

Tiempo (mins)	Lote E1					
	Comprimido (% liberado)					
	1	2	3	4	5	6
5	88.4	96.4	91.4	94.2	80.9	78.7
10	94.5	100.3	95.5	101.4	88.8	88.7
15	93.5	104.4	102.5	103.2	91.1	92.8
20	95.0	105.0	98.3	103.7	91.7	92.9
25	94.9	105.1	99.3	104.1	91.3	92.9
30	94.3	105.4	98.1	103.8	91.5	92.6

Tabla 4.78: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote E1

Lote E2						
Comprimido (% liberado)						
Tiempo (mins)	1	2	3	4	5	6
5	95.7	86.1	88.6	96.7	67.1	88.8
10	100.7	99.0	95.8	101.1	90.7	97.3
15	102.9	101.9	98.5	101.9	108.0	99.1
20	103.1	102.8	98.4	101.8	102.8	99.3
25	102.7	102.5	98.5	101.9	105.2	99.7
30	103.1	102.0	98.7	101.9	103.1	99.4

Tabla 4.79: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote E2

Lote E3						
Comprimido (% liberado)						
Tiempo (mins)	1	2	3	4	5	6
5	95.4	93.7	91.3	90.9	73.2	90.8
10	96.9	100.3	95.6	98.9	90.0	96.9
15	97.8	102.7	97.8	101.3	103.9	99.6
20	97.6	104.0	98.2	101.6	99.9	100.1
25	97.8	103.0	97.9	101.0	99.9	103.2
30	97.3	102.9	97.9	103.4	100.5	102.2

Tabla 4.80: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote E3

A continuación se muestran, de forma conjunta, todos los resultados analíticos obtenidos en el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán elaborados con Emcompress® como excipiente de compresión directa a los diferentes tiempos de análisis (ver tabla 4.81).

Ensayo de Disolución de Lotes Emcompress®	Lote E1	Lote E2	Lote E3
Tiempo (minutos)	% Liberado	% Liberado	% Liberado
0	0	0	0
5	88.3	87.2	89.2
10	94.9	97.4	96.4
15	97.9	102.0	100.5
20	97.8	101.4	100.2
25	97.9	101.7	100.5
30	98.1	101.4	100.7

Tabla 4.81: Resultados del ensayo de disolución de los lotes de Almotriptán con Emcompress® como excipiente

A continuación, se muestra en un solo gráfico (figura 4.94) los perfiles de liberación elaborados a partir de los resultados obtenidos durante el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán empleando Emcompress® como excipiente de compresión directa (tabla 4.81).

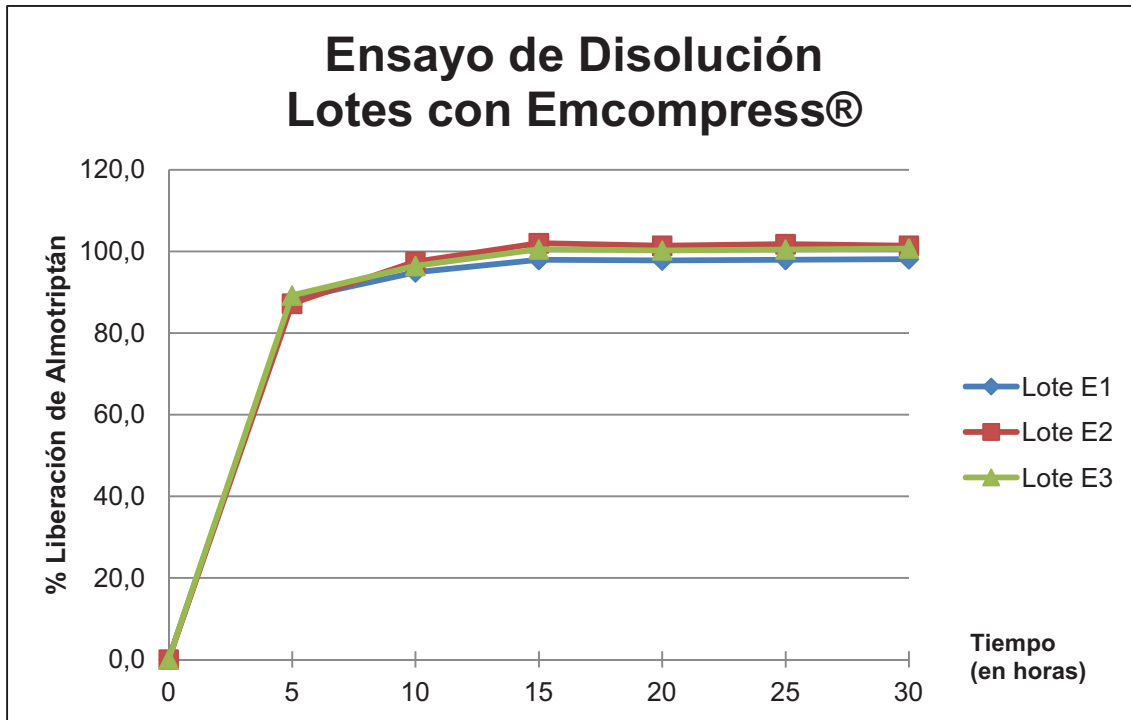


Figura 4.94: Perfil de disolución de los lotes de Almotriptán con Emcompress® como excipiente

De forma general se puede afirmar que todos los lotes fabricados satisfacen de forma holgada este ensayo, ya que desde la primera determinación (minuto 5) el comprimido ya ha liberado la cantidad objetivo del ensayo (>80%).

Como comentario adicional, se puede resaltar que la velocidad de disgregación y de disolución encontrada en el comprimido elaborado puede ayudar a desarrollar el efecto terapéutico del producto con mayor rapidez, ya que contribuyen a que el fármaco esté disponible en el organismo lo antes posible.

Esto puede ser verificado a partir de los resultados resumidos en la tabla 4.81 y con el perfil de disolución mostrado en la figura 4.94, donde se puede observar que el comprimido alcanza el 80% de liberación del principio activo sobre un tiempo 4:30 minutos.

4.3.9.2.- Lotes fabricados con Lactose Fast Flo®

A partir de los tres lotes fabricados para la fórmula que contiene Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa, lotes L1, L2 y L3, se van a realizar una serie de determinaciones analíticas a fin de evaluar el grado de cumplimiento de los comprimidos obtenidos con los atributos de calidad del comprimido fabricado industrialmente.

4.3.9.2.1.- Disgregación

Siguiendo la descripción del ensayo de la monografía 2.9.1 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y las indicaciones y comentarios del apartado 4.2.1.3, se procede a determinar velocidad de disgregación de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se toman 6 comprimidos del lote y se realizan 2 réplicas de cada lote.

Las muestras ensayadas del lote L2 han sido tomadas después del ajuste de la fuerza de la máquina de comprimir ya que las anteriores no se consideran representativas.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.82).

Ensayo de Disgregación de Lotes Lactose Fast Flo®			
Tiempo	Lote L1	Lote L2	Lote L3
Réplica 1	2:54 min	3:11 min	2:56 min
Réplica 2	2:58 min	3:01 min	2:51 min

Tabla 4.82: Resultados de los ensayos de disgregación de los lotes de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que los lotes de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa tienen, al menos, la misma capacidad de disgregación que el comprimido fabricado industrialmente en la actualidad, cuya especificación para este ensayo tiene que cumplir que la totalidad del comprimido tiene que disgregarse en menos de 15 minutos. Al igual que lo observado con los comprimidos fabricados con Emcompress® como excipiente de compresión, desde el punto de vista de velocidad de disgregación, se puede considerar como una mejora

del comprimido actual, si bien habrá que verificarlo con los resultados del ensayo de velocidad de disolución.

4.3.9.2.2.- Friabilidad

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.7 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y lo detallado en el apartado 4.2.1.3, se procede a determinar la friabilidad de los comprimidos fabricados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión.

Para la realización del ensayo se toman 20 comprimidos del lote.

Al igual que lo comentado en el ensayo de disgregación, los comprimidos tomados del lote L2, son aquellos que se han fabricado tras el ajuste de la fuerza de compresión.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.83).

Ítem	Ensayo de Friabilidad de Lotes Lactose Fast Flo®		
	Lote L1	Lote L2	Lote L3
Peso Inicial (en g)	1.133	1.080	1.095
Peso Final (en g)	1.129	1.075	1.089
% de Pérdida de Masa	0.35	0.46	0.55

Tabla 4.83: Resultados de los ensayos de friabilidad de los lotes de almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

Tras la realización del ensayo se puede observar como los comprimidos que contienen Lactose Fast Flo® en su composición presentan una resistencia adecuada y van a poder formar parte de las fases posteriores del proceso (recubrimiento pelicular) sin generar problemas de rotura o pérdida de masa significativa.

4.3.9.2.3.- Uniformidad de masa

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.5 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y en el apartado previo 4.2.1.3, se procede a determinar la uniformidad de masa de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se pesan individualmente 20 unidades.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa (ver tablas 4.84, 4.85 y 4.86).

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote L1	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	56.2
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (50.5-61.8mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (44.9-67.4mg)	0

Tabla 4.84: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote L1

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote L2	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	54.3
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (48.9-59.7mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (43.4-65.2mg)	0

Tabla 4.85: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote L2

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote L3	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	56.3
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (50.6-61.9mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (45.0-67.5mg)	0

Tabla 4.86: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote L3

Tras realizar el ensayo de uniformidad de masa, se puede observar que el proceso de fabricación por compresión directa permite la obtención de comprimidos con una variación de peso dentro de la variabilidad permitida.

4.3.9.2.4.- Estudio del perfil de disolución

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.3 de la Real Farmacopea Española [RFE 3ª, 2005] y la Farmacopea Europea [Ph. Eur., 2008] y con los parámetros y configuraciones descritas en el punto 4.2.1.3, se procede a

determinar la velocidad de disolución de los comprimidos elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión.

A continuación, para cada uno de los lotes elaborados con Lactose Fast Flo®, se muestran los resultados individuales de los comprimidos ensayados a cada uno de los tiempos fijados para el análisis (ver tablas 4.87, 4.88 y 4.89).

		Lote L1					
		Comprimido (% liberado)					
Tiempo (mins)		1	2	3	4	5	6
5		97.4	98.0	98.4	99.2	99.6	100.2
10		101.3	101.4	101.4	101.5	101.6	101.4
15		101.4	101.4	101.5	101.4	101.5	101.3
20		101.4	101.5	101.7	101.6	101.8	101.6
25		101.6	101.8	102.0	102.0	102.3	101.6
30		101.8	101.9	102.2	101.7	102.5	100.6

Tabla 4.87: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote L1

		Lote L2					
		Comprimido (% liberado)					
Tiempo (mins)		1	2	3	4	5	6
5		94.9	98.9	91.1	98.4	94.2	95.0
10		108.7	96.6	102.7	115.4	98.1	95.5
15		109.9	96.6	105.1	115.5	96.4	99.2
20		112.6	98.2	105.3	115.6	96.4	95.9
25		111.9	69.9	103.7	114.3	94.8	94.4
30		109.5	97.0	104.2	113.9	94.8	94.2

Tabla 6.88: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote L2

		Lote L3					
		Comprimido (% liberado)					
Tiempo (mins)		1	2	3	4	5	6
5		91.8	72.1	75.2	81.1	87.5	80.4
10		99.6	100.3	98.8	105.2	103.3	104.9
15		99.0	100.0	98.7	103.5	103.9	104.7
20		99.9	101.2	99.6	104.0	103.4	105.2
25		99.7	100.7	99.4	102.0	103.6	105.2
30		100.2	101.2	99.8	103.4	104.4	105.6

Tabla 4.89: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote L3

A continuación se muestran, de forma conjunta, todos los resultados analíticos obtenidos en el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán elaborados con Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa a los diferentes tiempos de análisis (ver tabla 4.90).

Ensayo de Disolución de Lotes Lactose Fast Flo®	Lote L1	Lote L2	Lote L3
Tiempo (minutos)	% Liberado	% Liberado	% Liberado
0	0	0	0
5	85.0	95.4	81.3
10	101.6	102.8	102.0
15	101.3	103.8	101.6
20	101.0	104.0	102.2
25	101.5	102.7	101.8
30	101.8	102.2	102.4

Tabla 4.90: Resultados del ensayo de disolución de los lotes de Almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

A continuación, se muestra en un solo gráfico (figura 4.95) los perfiles de liberación elaborados a partir de los resultados obtenidos durante el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán empleando Lactose Fast Flo® como excipiente de compresión directa (tabla 4.90).

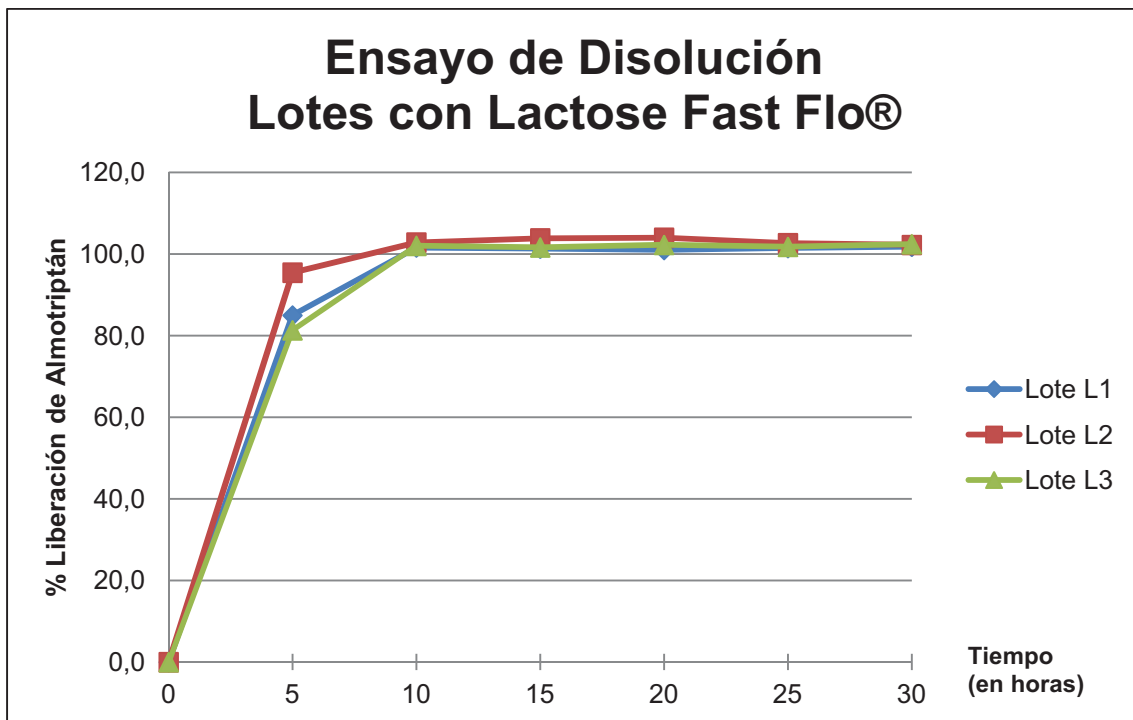


Figura 4.95: Perfil de disolución de los lotes de Almotriptán con Lactose Fast Flo® como excipiente

De forma general se puede afirmar que todos los lotes fabricados satisfacen este ensayo, ya que desde la primera determinación (minuto 5) el comprimido ya ha liberado la cantidad objetivo del ensayo (>80%).

Como comentario adicional se puede resaltar que al igual que lo verificado con los comprimidos elaborados con Emcompress®, la velocidad de disgregación y de disolución encontrada en el comprimido elaborado con Lactose Fast Flo® cumple ampliamente el criterio de aceptación establecido.

Esto puede ser contrastado a partir de los resultados resumidos en la tabla 4.90 y con el perfil de disolución mostrado en la figura 4.95, donde se puede observar que el comprimido alcanza el 80% de liberación del principio activo sobre un tiempo 4:35 minutos.

4.3.9.3.- Lotes fabricados con Spherolac® 100

A partir de los tres lotes fabricados para la fórmula que contiene Spherolac 100® como excipiente de compresión directa, lotes S1,S2 y S3, se van a realizar una serie de determinaciones analíticas a fin de evaluar el grado de cumplimiento de los comprimidos obtenidos con los atributos de calidad del comprimido fabricado industrialmente.

4.3.9.3.1.- Disgregación

Siguiendo la descripción del ensayo de la monografía 2.9.1 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y las indicaciones y comentarios del apartado 4.2.1.3, se procede a determinar la velocidad de disgregación de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se toman 6 comprimidos del lote y se realizan 2 réplicas de cada lote.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Spherolac 100® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.91).

Ensayo de Disgregación de Lotes Spherolac 100®			
Tiempo	Lote L1	Lote L2	Lote L3
Réplica 1	1: 37 min	1:46 min	1:19 min
Réplica 2	1:24 min	1:31 min	1:26 min

Tabla 4.91: Resultados de los ensayos de disgregación de los lotes de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

En base a los resultados obtenidos, se puede concluir que los lotes de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente de compresión directa tienen, al menos, la misma capacidad de disgregación que el comprimido fabricado industrialmente en la actualidad, cuya especificación para este ensayo tiene que cumplir que la totalidad del comprimido tiene que disgregarse en menos de 15 minutos. Al igual que lo observado con los comprimidos fabricados con Emcompress® y Lactose Fast Flo®, desde el punto de vista de velocidad de disgregación, se puede considerar las propiedades encontradas en el comprimido como una mejora respecto al comprimido actual, si bien habrá que verificarlo con los resultados del posterior ensayo de velocidad de disolución.

4.3.9.3.2.- Friabilidad

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.7 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y lo detallado en el apartado 4.2.1.3, se procede a determinar la friabilidad de los comprimidos fabricados con Spherolac 100® como excipiente de compresión.

Para la realización del ensayo se toman 20 comprimidos del lote.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Spherolac 100® como excipiente de compresión directa (ver tabla 4.92).

Ensayo de Friabilidad de Lotes Spherolac 100®			
Ítem	Lote S1	Lote S2	Lote S3
Peso Inicial (en g)	1.135	1.153	1.141
Peso Final (en g)	1.128	1.144	1.136
% de Pérdida de Masa	0.62	0.79	0.44

Tabla 4.92: Resultados de los ensayos de friabilidad de los lotes de almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

Tras la realización del ensayo se puede observar como los comprimidos que contienen Spherolac 100® en su composición presentan una resistencia adecuada y van a poder formar parte de las fases posteriores del proceso (recubrimiento pelicular) sin generar problemas de rotura o pérdida de masa significativa.

4.3.9.3.3.- Uniformidad de masa

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.5 de la Real Farmacopea Española [RFE, 2005] y en el apartado previo 4.2.1.3, se procede a determinar la uniformidad de masa de los comprimidos elaborados.

Para la realización del ensayo se pesan individualmente 20 unidades.

A continuación se muestran los resultados obtenidos para los lotes de almotriptán elaborados con Spherolac 100® como excipiente de compresión directa (ver tablas 4.93, 4.94 y 4.95).

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote S1	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	56.9
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (51.2-62.5mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (45.5-68.2mg)	0

Tabla 4.93: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote S1

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote S2	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	56.9
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (51.2-62.5mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (45.5-68.2mg)	0

Tabla 4.94: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote S2

Ensayo de Uniformidad de Masa de Lote S3	
Ítem	Resultado
Peso medio (en mg)	56.8
Unidades dentro de $\pm 10\%$ (51.1-62.5mg)	20
Unidades dentro de $\pm 20\%$ (45.4-68.2mg)	0

Tabla 4.95: Resultados del ensayo de uniformidad de masa del lote S3

Tras realizar el ensayo de uniformidad de masa, se puede observar que el proceso de fabricación por compresión directa permite la obtención de comprimidos con una variación de peso dentro de la variabilidad permitida.

4.3.9.3.4.- Estudio del perfil de disolución

Siguiendo el ensayo descrito en la monografía 2.9.3 de la Real Farmacopea Española [RFE 3^a, 2005] y la Farmacopea Europea [Ph. Eur., 2008] y con los parámetros y configuraciones descritas en el punto 4.2.1.3, se procede a determinar la velocidad de disolución de los comprimidos elaborados con Spherolac 100® como excipiente de compresión.

A continuación, para cada uno de los lotes elaborados con Spherolac 100®, se muestran los resultados individuales de los comprimidos ensayados a cada uno de los tiempos fijados para el análisis (ver tablas 4.96, 4.97 y 4.98).

Tiempo (mins)	Lote S1					
	Comprimido (% liberado)					
	1	2	3	4	5	6
5	102.0	96.6	98.4	103.0	102.6	104.5
10	102.4	100.3	104.6	106.0	104.3	105.1
15	102.5	100.0	104.6	105.9	104.3	105.2
20	101.9	100.0	104.3	106.2	104.0	105.1
25	102.5	99.9	104.7	106.3	103.9	105.5
30	102.7	100.5	104.5	106.6	104.9	105.9

Tabla 4.96: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote S1

Lote S2						
Comprimido (% liberado)						
Tiempo (mins)	1	2	3	4	5	6
5	102.4	98.6	98.4	103.2	101.2	103.4
10	102.3	101.0	100.7	105.6	101.1	105.0
15	102.6	100.8	100.4	105.5	101.5	105.0
20	102.9	101.2	100.5	105.7	101.2	105.3
25	103.0	101.1	99.9	105.5	101.5	105.5
30	103.0	101.7	99.6	105.6	101.5	105.6

Tabla 4.97: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote S2

Lote S3						
Comprimido (% liberado)						
Tiempo (mins)	1	2	3	4	5	6
5	108.5	101.8	96.2	99.0	98.7	93.6
10	109.8	102.1	98.6	106.8	100.2	98.0
15	109.8	101.8	98.6	107.8	100.1	97.8
20	109.1	101.6	98.7	107.5	99.7	98.8
25	109.7	102.5	98.6	107.9	100.0	98.2
30	109.0	101.6	98.5	108.5	102.1	98.1

Tabla 4.98: Resultados individuales del ensayo de velocidad de disolución del lote S3

A continuación se muestran, de forma conjunta, todos los resultados analíticos obtenidos en el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán elaborados con Spherolac® como excipiente de compresión directa a los diferentes tiempos de análisis (ver tabla 4.99).

Ensayo de Disolución de Lotes Spherolac 100®	Lote S1	Lote S2	Lote S3
Tiempo (minutos)	% Liberado	% Liberado	% Liberado
0	0.0	0.0	0.0
5	101.2	101.2	99.6
10	103.8	102.6	102.6
15	103.8	102.8	102.7
20	103.6	102.8	102.6
25	103.8	102.8	102.8
30	104.2	102.8	103.0

Tabla 4.99: Resultados del ensayo de disolución de los lotes de Almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

A continuación, se muestra en un solo gráfico (figura 4.96) los perfiles de liberación elaborados a partir de los resultados obtenidos durante el ensayo de disolución para los lotes de Almotriptán empleando Spherolac 100® como excipiente de compresión directa (tabla 4.99).

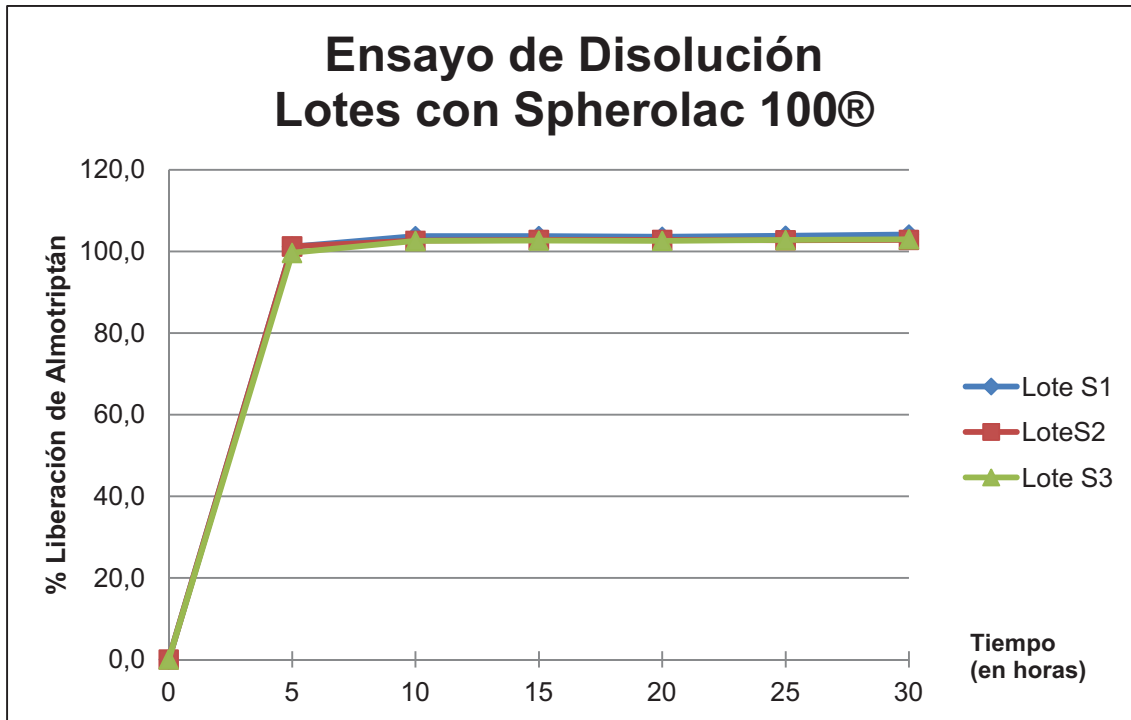


Figura 4.96: Perfil de disolución de los lotes de Almotriptán con Spherolac 100® como excipiente

De forma general se puede afirmar que todos los lotes fabricados satisfacen este ensayo, ya que desde la primera determinación (minuto 5) el comprimido ya ha liberado la cantidad objetivo del ensayo (>80%).

Como comentario adicional se puede resaltar que al igual que lo verificado con los comprimidos elaborados con Emcompress® y Lactose Fast Flo®, la velocidad de disgregación y de disolución encontrada en el comprimido elaborado con Spherolac 100® cumple ampliamente el criterio de aceptación, consiguiendo que el fármaco esté disponible para ejercer su acción terapéutica de forma muy rápida.

Esto puede ser contrastado a partir de los resultados resumidos en la tabla 4.99 y con el perfil de disolución mostrado en la figura 4.96, donde se puede observar que el comprimido alcanza el 80% de liberación del principio activo sobre un tiempo 4:00 minutos.

4.4.- DISCUSIÓN DE RESULTADOS

4.4.1.- Discusión de los resultados del estudio del proceso de fabricación actual

La evaluación de todos los datos recopilados de las diferentes etapas del proceso actual de fabricación de Almogran® (materiales de partida, producto intermedio y producto final), permite verificar que todos los atributos de calidad considerados como críticos están bajo control. A continuación se detalla, para cada una de las etapas consideradas, los resultados obtenidos de la revisión de los lotes fabricados industrialmente.

4.4.1.1.- Principio Activo (API)

- Partículas de tamaño mayor a 500 μm . Si bien los primeros lotes empleados poseen cierta variabilidad en el porcentaje de partículas mayores de 500 μm , a partir de los lotes fabricados en 2005, se ha conseguido una materia prima con una cantidad de partículas mayores de 500 μm próxima a cero de forma constante.
- Tamaño de partícula medio del polvo. Si bien todos los lotes empleados para la producción de lotes de Almogran® 12.5 mg tienen un tamaño de partícula medio adecuado y cumplen con las especificaciones previstas, al observar la evolución de este parámetro en los sucesivos lotes, se advierte una ligera tendencia a tener lotes de tamaño de partícula ligeramente superiores a los empleados en las primeras fabricaciones.
- Contenido en agua del principio activo. Los valores obtenidos en este ensayo a lo largo del periodo estudiado, permiten deducir que la humedad del principio activo está bajo control y los resultados varían en un estrecho margen de valores y muy lejos de la especificación fijada.
- Cantidad de impurezas del principio activo.
 - Impureza A. Los resultados obtenidos lote tras lote son constantes y siempre por debajo del límite de cuantificación de la técnica.
 - Impureza B. Los resultados muestran que la cantidad de esta impureza contenida en el principio activo está próxima a la especificación fijada para esta sustancia.
 - Impureza C. Tras evaluar los resultados, se observa que salvo algunas excepciones, el valor de esta impureza está controlado y muy próximo 0.1%.
 - Otras impurezas individuales. Las impurezas no conocidas, salvo en el lote Z2, se encuentran próximas al valor de 0.03% y lejos de la especificación fijada.
 - Impurezas totales. La revisión de las impurezas totales reportadas para el principio activo, muestran que la cantidad existente está próxima a las cantidades máximas fijadas para este atributo. También puede observarse como, acorde se van fabricando más

lotes, existe una cierta tendencia a emplear lotes de principio activo con menor cantidad de impurezas totales.

Por tanto hay evidencias para afirmar que la calidad del API se ha ido normalizando con el paso del tiempo, lo cual es imprescindible para poder obtener de forma continua un producto con la calidad adecuada y dentro de los parámetros fijados en la validación [Salazar, 2003], [Salazar, 2007], [Salazar, 2010].

4.4.1.2.- Producto Intermedio (Mezcla final)

- Contenido en principio activo. La revisión de los resultados analíticos de los lotes fabricados permite contemplar como el valor del contenido en principio activo cada vez está más próximo al valor establecido como objetivo (121.4 mg/g). Esto puede ser debido al factor aprendizaje, incremento del conocimiento acerca del proceso y su optimización, lo cual permite trabajar de forma más eficiente, obteniendo un proceso más centrado sobre el valor objetivo.
- Coeficiente de variación del contenido de API en la mezcla. Los datos obtenidos tienen bastante variabilidad entre ellos, pero permiten observar el factor de aprendizaje antes comentado, ya que se observa la tendencia a disminuir del coeficiente de variación del contenido en principio activo. Como ya se apuntaba en el trabajo de Yin [Yin, 2007], se han buscado y conseguido uniformidades de contenido en la mezcla inferiores al 4%.
- Humedad de la mezcla final. Al igual que lo señalado en los anteriores atributos de producto intermedio, se observa como el aprendizaje sobre el proceso de fabricación ha permitido que el valor de la humedad evolucione desde valores en torno al 1% en los primeros lotes fabricados, a valores más o menos constantes por debajo de dicho valor.

4.4.1.3.- Producto final (comprimidos sin recubrir)

- Contenido en principio activo. Al igual que lo observado en los resultados de los controles de producto intermedio, en el contenido en principio activo del comprimido, se puede observar como el aprendizaje en el proceso de producción y su optimización permite obtener lote a lote, valores más próximos a la dosis nominal del producto (12.5 mg).
- Velocidad de disolución del comprimido. Los ensayos realizados sobre los comprimidos finales permiten observar como la formulación es capaz de ceder el principio activo de forma muy rápida, incluso lote a lote.
- Coeficiente de variación del contenido de API del comprimido. El valor del coeficiente de variación obtenido cada vez es menor, resultado del incremento en el conocimiento del proceso y su optimización.

- Cantidad de impurezas del principio activo.
 - Impureza A. Todas las determinaciones de Impureza A en los comprimidos se encuentran estables en torno al valor de 0.02% y alejados del valor fijado como especificación para este atributo.
 - Impureza B. Salvo algún lote esporádico, la mayor parte de los resultados para esta impureza se encuentran por debajo del valor de cuantificación del método de análisis.
 - Impureza C. Las determinaciones de la Impureza C en los comprimidos se encuentran estables entre los valores de 0.02% y 0.03% y alejados del valor fijado como especificación para este atributo.
 - Otras impurezas individuales. Las otras impurezas contenidas en el comprimido presentan una cierta tendencia a elevarse con el paso de los lotes, si bien todavía hay margen con respecto a la especificación fijada para este atributo.
 - Impurezas totales. Salvo algún lote esporádico, los resultados de impurezas totales se encuentran estables en torno al valor de 0.01% y bastante alejados del valor fijado como especificación para este atributo.

4.4.2.- Observaciones del estudio retrospectivo del proceso actual

Tras el estudio estadístico de todos los posibles factores que pueden tener impacto en los atributos de calidad del producto intermedio (mezcla final) y de producto final (núcleos para recubrimiento), se puede observar que el proceso de elaboración de núcleos de Almotriptán para recubrir y obtener del producto comercial Almogran®, es robusto, estable y está bajo control ya que es posible obtener de forma repetida y satisfactoria núcleos para recubrir que satisfacen todos los ensayos previstos para demostrar sus atributos de calidad. Esto es debido en gran parte a la cantidad de controles en proceso y control de parámetros que existen a lo largo de todo el proceso de producción, ya que permite alcanzar de forma sistemática los objetivos de calidad propuestos.

Los parámetros y respuestas de la etapa de granulación que se han estudiado coinciden con los parámetros y respuestas críticos planteados en numerosos trabajos previos acerca de la importancia del control de dicha etapa [Levin, 2006], [Pujara, 2007], [Lipsanen, 2008], [Agrawal & Naveen, 2011], [Woyna-Orlewicz & Jachowicz, 2011].

Además, con la información recopilada se ha podido establecer, gracias al tratamiento estadístico de los datos, un espacio de diseño para los parámetros críticos preestablecidos que se han estudiado.

4.4.3.- Espacio de diseño completo

Tal y como se ha planteado en numerosos trabajos anteriormente [Huang et al., 2009], [Snee, 2011], [Baldinger et al., 2012], [Nesarikar et al., 2012], [Lourenço et al., 2012], [Lebrun et al., 2012] a partir de los valores de las respuestas obtenidas en el producto intermedio y final (*outputs* del proceso), se ha calculado el espacio de diseño para las características del principio activo y los parámetros de proceso (*inputs* del proceso). Los *inputs* y *outputs* definidos y seleccionados para esta tesis doctoral están en línea con los definidos en el trabajo de Yu [Yu, 2008].

En la tabla 4.100 se muestran las propuestas del espacio de diseño para cada uno de los atributos críticos de calidad estudiados. Al final de dicha tabla, se muestra también la propuesta global para el espacio de diseño teniendo en cuenta los valores parciales propuestos para cada uno de los atributos de calidad estudiados. Se ha intentado buscar intervalos de intersección de los intervalos óptimos calculados previamente.

Tal y como se indica en el trabajo de Boukouvala [Boukouvala et al, 2010], los valores de diseño propuestos para el proceso industrial actual pueden ser usados como base para establecer los criterios de aceptación de la validación del proceso.

Para parámetros como el consumo en el punto de amasado o la velocidad de adición del líquido aglutinante, los valores propuestos para el espacio de diseño del proceso de fabricación actual coinciden con los propuestos en el trabajo de Hegedüs [Hegedüs, 2007].

Si bien, hay algunos valores propuestos para otros parámetros como la humedad al final del proceso de secado que no coinciden con los propuestos en el trabajo de Hegedüs [Hegedüs, 2007]; o como los relacionados con el tamaño de partícula que difieren de los planteados en el trabajo de Bodhmagé [Bodhmagé, 2006] o los datos recopilados por Gokhale [Gokhale et al., 2005]; muchas de estas propuestas se basan en procesos similares al estudiado por lo que puede que las diferencias encontradas con otros estudios previos se deba a las propias peculiaridades de la fórmula de Almogran®.

INPUTS		Cantidad de líquido aglutinante (l/min)	Consumo en punto final amasado (kw/h)	Tiempo de secado (minutos)	Tamaño medio de partícula del API (µm)	Partículas > 500 µm (%)	Contenido en humedad del API (%)	Tiempo de Mezclado (segundos)	Humedad tras secado (%)	Humedad tras enfriado (%)
OUTPUTS										
Contenido en API de la mezcla		2.5 - 2.9			60 - 91	0.0 - 0.7				
CV del contenido de la mezcla							0.16 - 0.20			
Contenido en agua de la mezcla							0.16 - 0.20		0.73 - 0.93	
Contenido en API del comprimido					41 - 91	0.0 - 0.5				
Velocidad de Disolución		2.3 - 2.9							0.53 - 0.73	
CV del contenido del comprimido		2.1 - 2.9					0.10 - 0.20			
Imp. A					31 - 65					
Imp. B										
Imp. C			6.6 - 6.8			0.5 - 1.0		1160 - 1170		
Otras Imp. Indiv.									0.80 - 0.93	
Imp. Totales					31 - 71	0.6 - 1.0				
Propuesta Final		2.5 - 2.9	6.6 - 6.8	Cualq.	60 - 65	0.0 - 1.0	0.16 - 0.20	1160 - 1170	0.53 - 0.93	Cualq.

Tabla 4.100: Espacio de diseño propuesto para cada uno de los atributos de calidad considerados, así como la propuesta global final para cada uno de dichos atributos. Donde Cualq.= Cualquier valor del intervalo actual

4.4.4.- Discusión de los parámetros SeDeM de Almotriptán

La evaluación de los factores de incidencia calculados a partir de los valores de los radios de los diferentes parámetros muestra que el almotriptán presenta importantes deficiencias relacionadas fundamentalmente con la capacidad de flujo de polvo (valor de incidencia en deslizamiento/fluidez de 2.72) y con la lubricación/dosificación (valor de incidencia de 1.38). Ello indica que el almotriptán tiene unas características reológicas deficientes, con una nula capacidad de deslizamiento, lo cual se ve agravado por la elevada cantidad de finos que presenta (partículas con tamaño inferior a 50 micras).

Sin embargo, almotriptán presenta buenos valores (superiores a 5.00) en el resto de factores de incidencia, presentando unas características dimensionales suficientemente adecuadas ($P_{\text{dimens}} = 7.25$), unas características de compresibilidad correctas ($P_{\text{compres}} = 6.81$) con buenos valores en sus tres parámetros que indican que este principio activo tiene por sí mismo una suficiente capacidad de compactación y unas características de lubricación/estabilidad muy buenas ($P_{\text{lub/estab}} = 9.89$). Esto implica la existencia de un grado de humedad bajo, que no se incrementa al ser una sustancia no higroscópica, suficiente para no afectar la lubricación (si la tuviera correcta) y suficiente para posibilitar una buena compactación del polvo. Todo ello provoca que almotriptán presenta unos valores en los índices de aceptación o de cualificación SeDeM correctos para poderlo considerar una sustancia pulverulenta apta para la compresión directa [Suñé Negre et al., 2005], [Pérez et al., 2006], [Suñé Negre et al., 2008], [García et al., 2010], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. a], [Aguilar et al., 2014], [Suñé Negre et al., 2011, Ref. b], [Suñé Negre, 2012], [Suñé Negre et al., 2013]. En efecto, en todos los índices se tienen valores superiores al mínimo imprescindible ($IP = 0.58$; $IPP = 5.47$; $IGC = 5.21$), lo que hace posible que almotriptán pueda ser considerado un buen candidato para la obtención de comprimidos por vía directa. De esta manera, puede plantearse el cambio de tecnología propuesto como objetivo de esta investigación, con la seguridad de que será posible obtener una formulación adecuada para ello y de que podrá desarrollarse una tecnología de fabricación alternativa que proporcione los mismos buenos resultados o incluso mejores a la actualmente disponible.

Ahora bien, para poder plantear el cambio de tecnología de elaboración y aplicar la compresión por vía directa, deberá desarrollarse la formulación adecuada y óptima para ello, lo cual implica efectuar la correspondiente investigación para, con el uso de los excipientes adecuados, corregir las deficiencias intrínsecas que presenta almotriptán para tener un proceso de fabricación por compresión directa que proporcione unos óptimos resultados de calidad final del producto terminado. Para ello, se aplicará el Sistema de Experto SeDeM, el cual proporcionará los datos necesarios para escoger los

excipientes más adecuados que permitan corregir los parámetros relacionados con el factor de incidencia deslizamiento/fluidez y con el factor de incidencia lubricación/dosificación, sin afectar el resto de factores de incidencia o incluso mejorándolos si ello es posible.

4.4.5.- Discusiones de los resultados obtenidos por familias de excipientes

A) Almidón y derivados

Los dos excipientes estudiados provienen del almidón de maíz, y como puede observarse, ninguno puede ser considerado de elección para la elaboración de comprimidos por compresión directa ya que ninguno alcanza el valor mínimo esperado respecto al Índice de Buena Compresión (IGC). Tal y como ya se apuntaba en el trabajo de Aguilar [Aguilar et al., 2009] tanto el almidón de maíz como el Starch 1500® no se consideran, a priori, como excipientes adecuados para ser empleados en compresión directa.

La evaluación de los factores de incidencia del almidón y el Starch® 1500 permiten observar como éste último mejora en todos los factores al almidón (producto del que procede), a excepción de la incidencia de Lubricación/Dosificación, donde el almidón de maíz posee mejores propiedades fundamentalmente por una mayor homogeneidad de tamaño de partícula.

Cabe destacar como el tratamiento efectuado sobre el almidón de maíz para obtener el Starch 1500® ha mejorado considerablemente varias de las propiedades de partida del almidón tales como el ángulo de reposo, la velocidad de deslizamiento o el índice de cohesividad. Con ello se han conseguido mejoras significativas principalmente en los parámetros de compresibilidad y deslizamiento. Las mejoras que supone el tratamiento químico necesario para la obtención del Starch 1500® ya habían sido puestas de manifiesto en múltiples trabajos anteriormente [Shiromani & Clair, 2000], [Iskandarani et al., 2001], [Rowe et al., 2009], [Aguilar et al., 2009]. A pesar de estas mejoras en los parámetros indicados, no ha conseguido corregir otros defectos como los relacionados con la higroscopicidad y la humedad relativa, por lo que no se considera suficientemente adecuado para los procesos de compresión directa.

En la figura 4.97 se muestran los diagramas SeDeM para el almidón de maíz y el Starch 1500®.

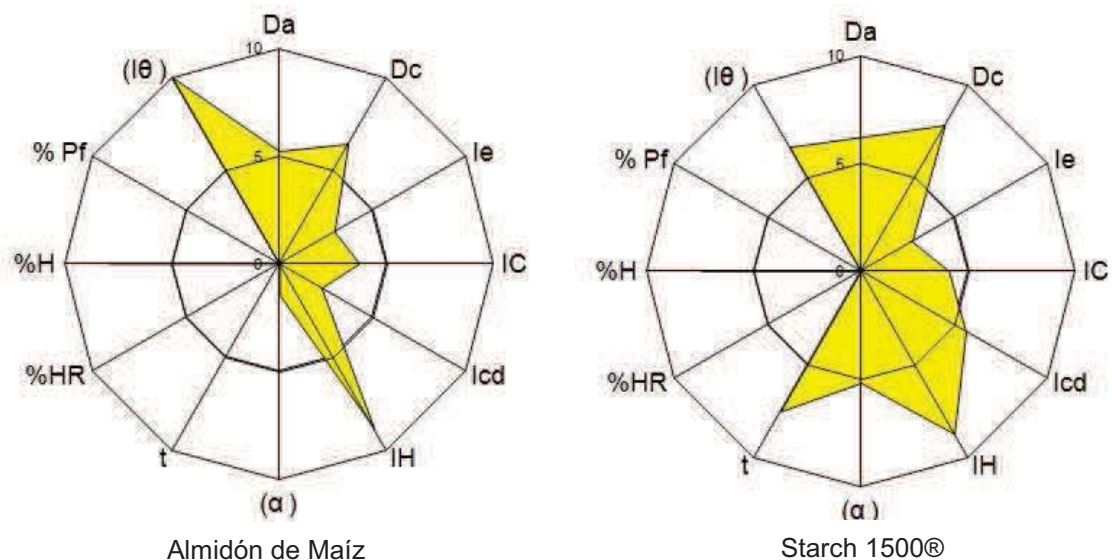


Figura 4.97: Diagrama SeDeM de Almidón de Maíz y Starch 1500®

B) Celulosa y derivados

Los dos excipientes evaluados con el sistema SeDeM han demostrado tener unas más que correctas características para ser empleados en procesos de compresión directa. Ambos excipientes presentan un IGC superior a 5.00 por lo que podrían ser empleados para dicho tipo de procesos de fabricación de comprimidos.

En función de los factores de incidencia, se observa que las mejores cualidades para la compresión directa observadas en el Ethocel® N22 se basan en las superiores características dimensionales y de lubricación/estabilidad frente al Avicel PH 102®.

De forma global, se puede destacar que ambos productos presentan unos parámetros de flujo y deslizamiento muy buenos que pueden ser uno de los motivos para ser empleados en formulaciones de compresión directa. Cabe destacar además, la enorme dureza de los comprimidos obtenidos durante la determinación del índice de cohesividad tras la compresión de una mezcla pulverulenta del excipiente. La dureza de los comprimidos empleando etilcelulosa como excipiente ya había sido descrita en la publicación de Rowe [Rowe et al., 2009].

En la figura 4.98 se muestran los diagramas SeDeM para Avicel PH 102® y Ethocel N22®.

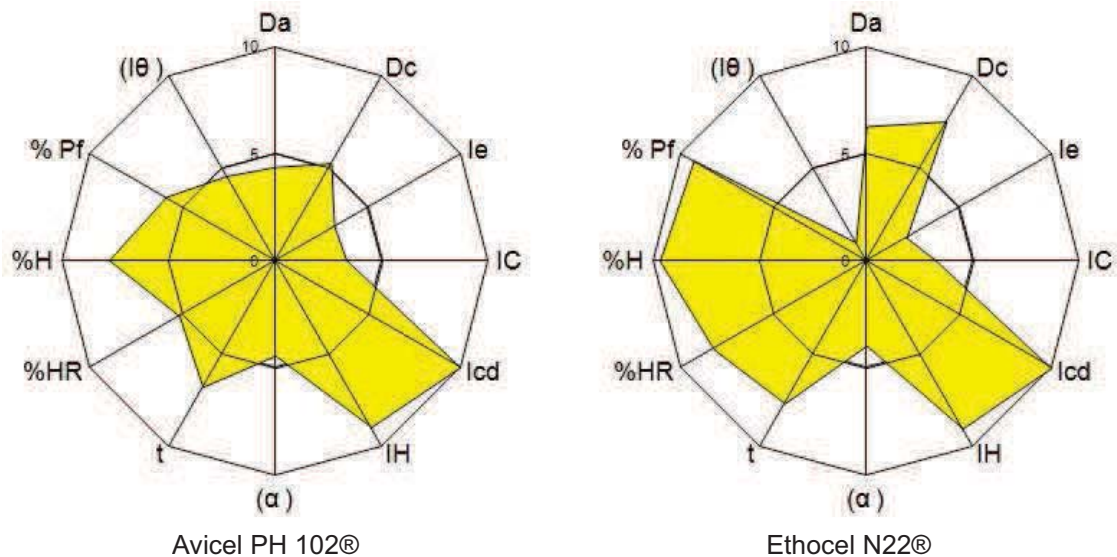


Figura 4.98: Diagrama SeDeM de Avicel PH 102® y Ethocel N22®.

C) Fosfatos Cálcidos y derivados

Tras repasar todos los datos obtenidos de los excipientes estudiados de esta familia, se puede concluir que los fosfatos cálcicos son, a priori, una muy buena opción para ser tenidos en cuenta en formulaciones de comprimidos para su obtención por compresión directa como ya se adelantaba en varios trabajos previos [Fischer, 1992], [Schmidt & Herzog, 1993. Ref. a y b], [Hwang & Peck, 2001], [Schlack et al., 2001], [Rowe et al., 2009].

Evaluando los resultados de los factores de incidencia, se observa que no hay un patrón claro para poder extraer conclusiones, ya que los puntos fuertes de un excipiente son los débiles de otro, salvo en los factores dimensionales que presentan unos valores más que adecuados para los tres excipientes caracterizados.

Si bien todos los excipientes estudiados presentan resultados muy homogéneos en los diferentes ensayos realizados, cabe destacar la influencia de dos parámetros que son la clave a la hora de seleccionar alguno de los excipientes de esta familia química. Estos dos parámetros están relacionados con el factor de lubricación/dosificación, ya que las diferencias encontradas entre los excipientes radican fundamentalmente en el porcentaje de finos (%Pf) y a la homogeneidad de distribución del tamaño de partícula (Iθ) encontrada. Dichos parámetros no son intrínsecos o consecuencia de la estructura química del excipiente, por lo que puede ser modificados y preestablecidos según necesidad durante el proceso de fabricación del excipiente a fin de obtener una materia con las propiedades lo más adecuadas posibles para su uso en procesos de compresión directa. Por tanto, de los excipientes considerados, Emcompress® es el que presenta las mejores características de compresión directa.

En la figura 4.99 se muestran los diagramas SeDeM para A-TAB®, Emcompress® y Fosfato cálcico dibásico anhidro.

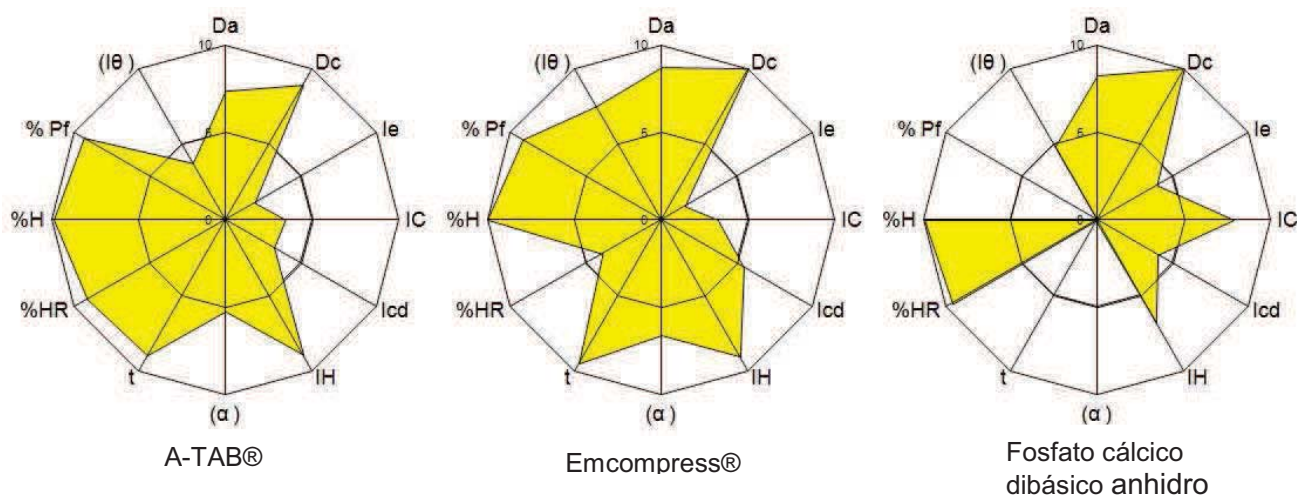


Figura 4.99: Diagrama SeDeM de A-TAB®, Emcompress® y Fosfato cálcico dibásico anhidro.

D) Glucosa y otros azúcares

En base a los resultados obtenidos, se puede comprobar que cada excipiente, en función de su composición química, presenta unas características u otras.

La revisión de los resultados de los factores de incidencia muestran que todos los excipientes estudiados tienen unas cualidades dimensionales adecuadas y de lubricación/estabilidad más que adecuadas incluso. Por otro lado todas las materias presentan factores de lubricación/dosificación ciertamente deficientes.

La glucosa anhidra y el Manitol 60® no tienen las características adecuadas para ser empleadas en procesos de compresión directa. En el caso del Manitol 60® este hecho es importante ya que forma parte de los excipientes usados en el proceso actual de fabricación del núcleo para compresión, por lo que en caso de querer realizar un rediseño de la fórmula empleando los excipientes que habitualmente se emplean (dado que se tiene datos de estudios de compatibilidad) esta no sería una de las mejores opciones a contemplar. En caso de querer mantener el manitol dentro de la futura formulación de compresión directa, sería necesario recurrir a alguno de los excipientes de manitol modificados que están diseñados para ser empleados en compresión directa, como por ejemplo el Pearlitol® 200. El empleo de diferentes clases de manitol en formulaciones de compresión directa ha sido recogido en trabajos previos [Debord et al., 1987], [Molokhia et al., 1987].

Los compuestos que sí han mostrado tener las características mínimas para ser considerados como opción en procesos de compresión directa son los dos excipientes a base de sorbitol: Neosorb 100/T® y Neosorb 60/W®, tal y como se había demostrado en trabajos previos [Bolton & Atluri, 1984], [Du Ross, 1984], [Basedow & Möschl, 1986], [Schmidt & Vortisch, 1987]. A pesar de ello, no son un excipiente de elección para la compresión directa ya que las excelentes propiedades dimensionales y de deslizamiento que poseen ambos compuestos están lastradas por unas deficientes cualidades de lubricación/dosificación, que son precisamente los factores de incidencia que deben ser mejorados por el excipiente para corregir las deficiencias de almotriptán.

En la figura 4.100 se muestran los diagramas SeDeM para Glucosa anhidra y Manitol 60® y en la figura 4.101 los correspondientes a Neosorb 100/T® y Neosorb 60/W®.

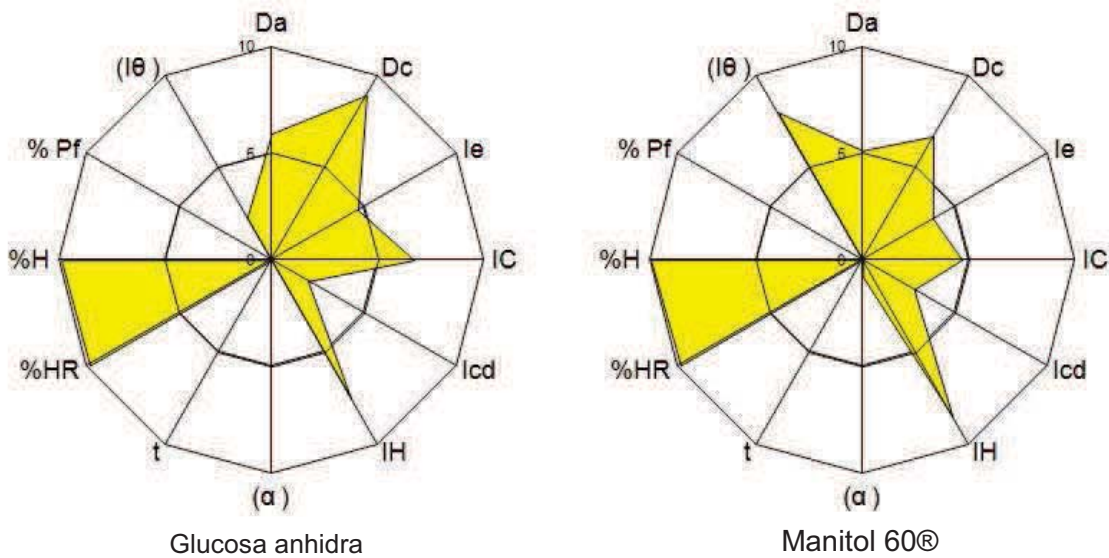


Figura 4.100: Diagrama SeDeM de Glucosa anhidra y Manitol 60®

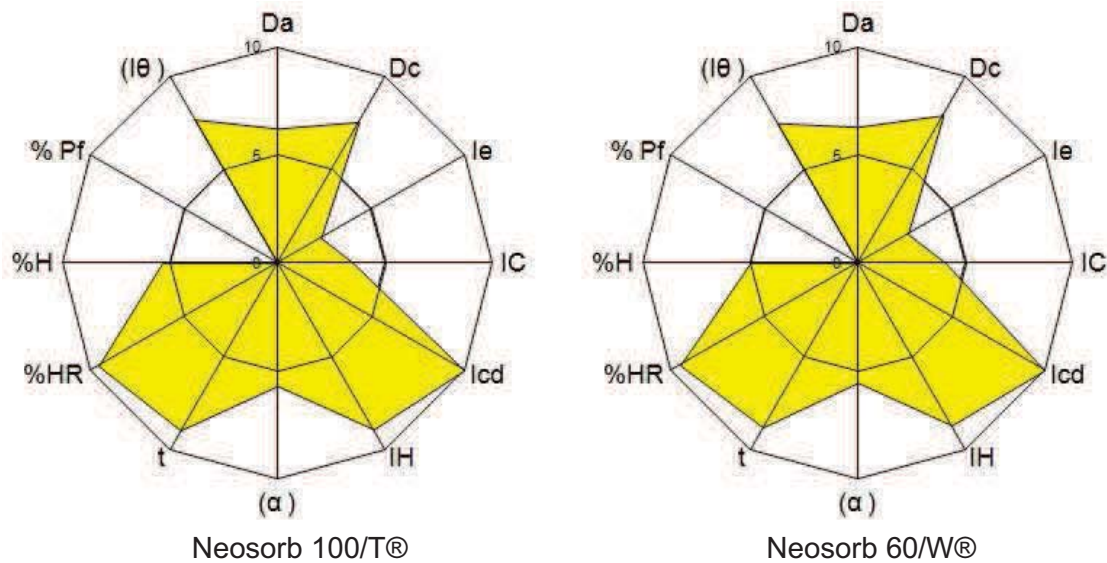


Figura 4.101: Diagrama SeDeM de Neosorb 100/T® y Neosorb 60/W®

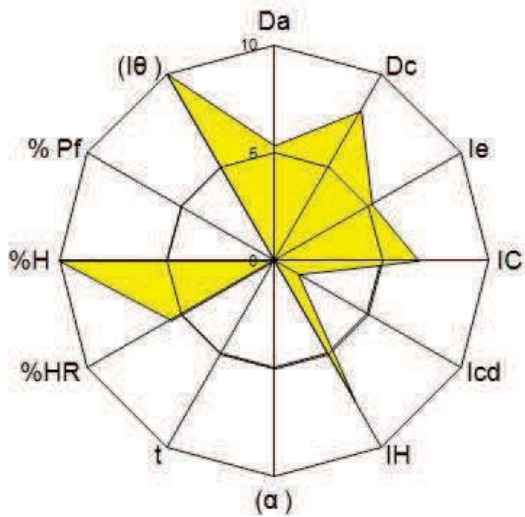
E) Lactosa y derivados

Tras la evaluación de los excipientes incluidos dentro de esta familia, se puede concluir que todos los componentes estudiados, con excepción del Granulac® 200, son adecuados para ser empleados en procesos de compresión directa ya que todos alcanzan el valor mínimo fijado para el IGC de 5.00.

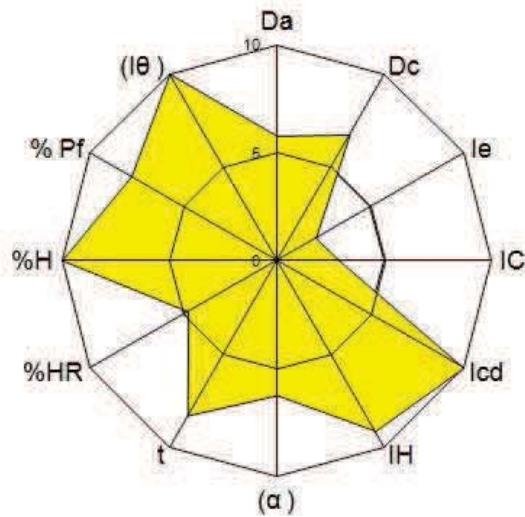
Revisando los factores de incidencia, se puede desatacar como todos los excipientes caracterizados presentan (salvo la lactosa anhidra) unas deficientes características de compresibilidad. Como factores de incidencia fuertes para estos excipientes cabe destacar los buenos valores dimensionales y de lubricación/estabilidad.

A partir de los resultados obtenidos, la selección de excipientes de esta familia química para la nueva fórmula de compresión directa se debería realizar buscando aquellas materias que presenten las mejores características de lubricación/deslizamiento, ya que este es el factor que se debe corregir en el principio activo. En base a esto, las mejores opciones son, en orden, Lactose fast flo®, Spherolac® 100 y Lactosa monohidrato. Las excelentes propiedades para la compresión directa de Lactose fast flo® radican en las excelentes propiedades de flujo que tiene y que son conocidas gracias al trabajo de Bhattachar [Bhattachar et al., 2004].

En la figura 4.102 se muestran los diagramas SeDeM para Granulac® 200 EP D80 y Lactose Fast Flo®; en la figura 4.103 los diagramas de Lactosa monohidrato y Lactosa anhidra; y en la figura 4.104 los correspondientes a Spherolac® 100/EP D30 y Tablettose® 80.

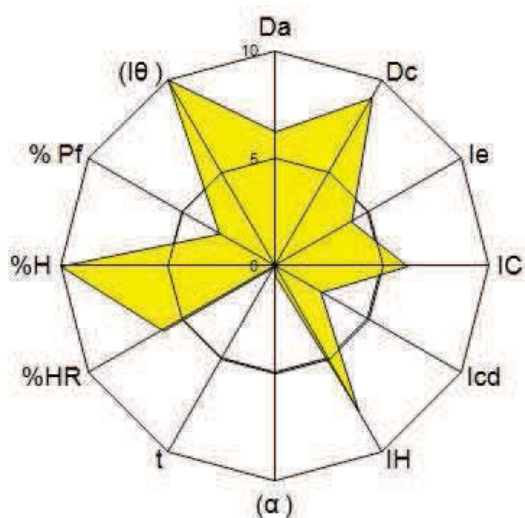


Granulac® 200 EP D80

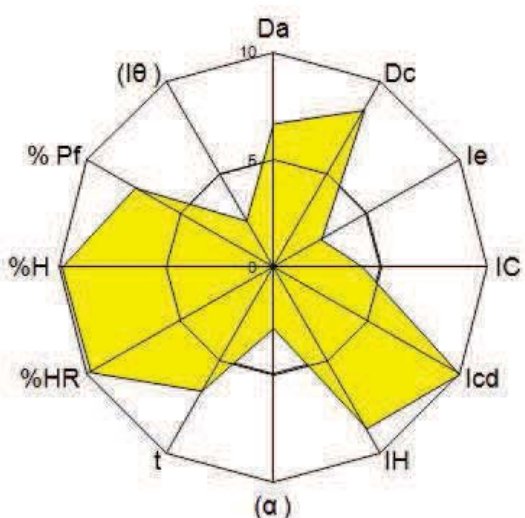


Lactose Fast Flo®

Figura 4.102: Diagrama SeDeM de Granulac® 200 EP D80 y Lactose Fast Flo®



Lactosa monohidrato



Lactosa anhidra

Figura 4.103: Diagrama SeDeM de Lactosa monohidrato y Lactosa anhidra

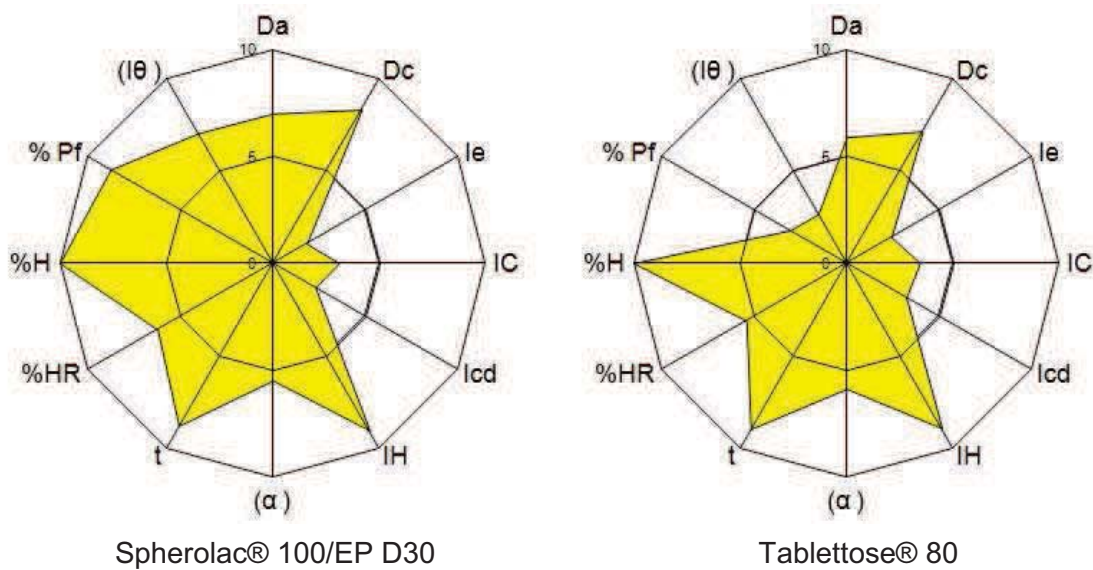


Figura 4.104: Diagrama SeDeM de Spherolac® 100/EP D30 y Tablettose® 80

F) Otros excipientes

Los resultados obtenidos muestran que ninguno de los dos excipientes considerados presentan propiedades adecuadas para ser empleados en compresión directa ya que no alcanzan el valor mínimo de IGC de 5.00, por lo que no son recomendables para este tipo de procesos de fabricación de comprimidos.

Los datos de los factores de incidencia muestran que ambos excipientes presentan excelentes características de lubricación/estabilidad y unas cualidades dimensionales aceptables. El resto de factores de incidencia no son nada adecuados, lo que hace que se descarte el empleo de estos excipientes en formulaciones de compresión directa.

En la figura 4.105 se muestran los diagramas SeDeM para Carbonato cálcico y Fosfato magnésico dibásico.

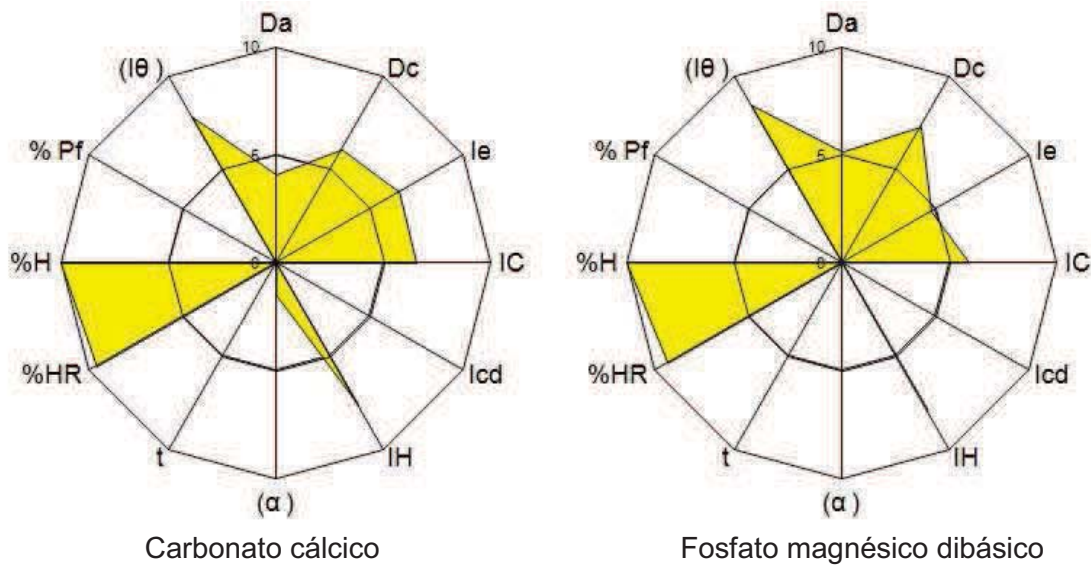


Figura 4.105: Diagrama SeDeM de Carbonato cálcico y Fosfato magnésico dibásico

4.4.6.- Discusiones globales de los excipientes estudiados

Se han estudiado un número considerable de materias de diferentes familias químicas y composiciones a fin de poder tener un amplio abanico de productos entre los que elegir uno o varios excipientes que puedan ser empleados en la reformulación de los núcleos de compresión de almotriptán para poder ser elaborados por compresión directa. Siempre manteniendo el criterio de no aumentar el número de materiales existentes actualmente en el inventario del laboratorio.

A continuación se muestra una tabla con los resultados de todos los excipientes caracterizados en el sistema SeDeM ordenados en función del valor de IGC obtenido, y por tanto, ordenados en función de su idoneidad para ser empleados en procesos de compresión directa (ver tabla 4.101).

#	Excipiente	IGC	IP	IPP
1	Emcompress®	6.72	0.75	7.06
2	Lactose fast flo®	6.65	0.75	6.99
3	A-TAB®	6.38	0.67	6.70
4	Lactosa anhidra	6.32	0.67	6.64
5	Spherolac® 100/EP D30	6.20	0.75	6.51
6	Ethocel® N22	6.20	0.67	6.52
7	Neosorb 60/W®	6.04	0.67	6.35
8	Neosorb 100/T®	6.03	0.75	6.33
9	Avicel PH 102®	5.54	0.58	5.82
10	Tabletose® 80	5.33	0.58	5.60
11	Fosfato cálcico dibásico anhidro	5.19	0.50	5.46
12	Lactosa monohidrato	5.18	0.58	5.44
13	Starch 1500®	4.92	0.67	5.17
14	Manitol 60®	4.77	0.50	5.01
15	Carbonato cálcico	4.75	0.58	4.99
16	Granulac® 200 EP D80	4.73	0.67	4.96
17	Fosfato magnésico dibásico	4.66	0.58	4.90
18	Glucosa anhidra	4.59	0.50	4.82
19	Almidón de maíz	3.88	0.42	4.07

Tabla 4.101: Excipientes incluidos en el estudio, ordenados en base al IGC (Índice de Buena Compresión)

A partir de los datos obtenidos, se puede verificar que 11 de los 19 excipientes estudiados presentan un IGC superior a 5.00 y que por tanto solo dichos excipientes pueden ser considerados como adecuados para ser empleados en el proceso de reformulación de los núcleos de almotriptán para poder ser elaborados por compresión directa.

A continuación se muestra una tabla resumen con todos los excipientes caracterizados, comparando sus puntos fuertes y débiles, a partir de los valores de los factores de incidencia calculados dentro del sistema SeDeM (ver tabla 4.102).

Familia Química	Excipiente	Dimens	Compres	Deslizam	Lub/estab	Lub/dosif
Almidón y derivados	Almidón de maíz	+++	++	++	++	+++
	Starch 1500®	++++	+++	++++	++	+++
Celulosa y derivados	Avicel PH® 102	+++	+++	++++	++++	+++
	Ethocel® N22	++++	+++	++++	+++++	+++
Fosfatos cálcicos y derivados	A-TAB®	+++++	++	++++	+++++	++++
	Emcompress®	+++++	++	+++++	++++	+++++
	Fosfato cálcico dibásico anhidro	+++++	+++	++	+++++	++
Glucosa y otros azúcares	Glucosa anhidra	++++	+++	++	+++++	+
	Manitol® 60	+++	++	++	+++++	++
	Neosorb® 100/T	++++	+++	++++	++++	++
	Neosorb® 60/W	++++	+++	++++	++++	++
Lactosa y derivados	Granulac® 200 EP D80	++++	+++	++	++++	+++
	Lactose fast flo®	++++	+++	++++	++++	+++++
	Lactosa monohidrato	++++	+++	++	+++++	++++
	Lactosa anhidra	++++	+++	++++	+++++	+++
	Spherolac® 100/EP D30	++++	++	++++	+++++	++++
	Tabletose® 80	++++	++	++++	++++	++
Otros	Carbonato cálcico	+++	+++	++	+++++	++
	Fosfato magnésico dibásico	++++	++	++	+++++	+++

Tabla 4.102: Resumen de los factores de incidencia del método SeDeM, para cada uno de los excipientes del estudio. Donde: 0-2: + (malo); 2-4: ++ (regular); 4-6: +++ (bueno); 6-8: ++++ (muy bueno); 8-10: +++++ (excelente)

La evaluación de los resultados de la caracterización del principio activo ha evidenciado que el almotriptán no tiene problemas dimensionales, de compresibilidad y lubricación/estabilidad, por lo que no parece interesante seleccionar un excipiente que corrija estas deficiencias en el principio activo. Por el contrario, se demuestra imprescindible seleccionar excipientes con valores de “++++” o “+++++” respecto a los factores de deslizamiento y

lubricación/dosificación, que son las principales deficiencias observadas en el principio activo.

Con esa premisa, tras la revisión de la tabla 4.102 (columna tercera y quinta), se destacan cuatro excipientes como los más adecuados para ser empleados en una formulación de compresión directa que contenga almotriptán como principio activo: A-TAB®, Emcompress®, Lactose fast flo® y Spherolac® 100/EP D30.

4.4.7.- Análisis comparativo de Parámetros de Calidad de las formulaciones

Para poder comparar los resultados obtenidos en las diferentes formulaciones fabricadas, se ha preparado la tabla 4.103. En dicha tabla se muestra un resumen de los valores promedio obtenidos para los ensayos de control en proceso de peso y dureza de las diferentes formulaciones fabricadas.

	Formula A Emcompress®	Formula B Lactose Fast Flo®	Formula C Spherolac 100®
Ensayo	Valor medio	Valor medio	Valor medio
Peso	47.54 mg	55.72 mg	56.95 mg
Dureza	57.44 N	104.81 N	82.86 N

Tabla 4.103: Resultados de los controles en proceso de peso y dureza de los lotes de Almotriptán para las diferentes formulaciones

A continuación se muestra en la tabla 4.104 los resultados promedio obtenidos por las formulaciones fabricadas en los diferentes ensayos de producto final efectuados: disgregación, friabilidad y uniformidad de masa.

	Formula A Emcompress®	Formula B Lactose Fast Flo®	Formula C Spherolac 100®
Ensayo	Valor medio	Valor medio	Valor medio
Disgregación	3:08 minutos	3:19 minutos	1:31 minutos
Friabilidad	0.91 %	0.45 %	0.62 %
Uniformidad de masa	Conforme	Conforme	Conforme

Tabla 4.104: Resultados de ensayos de disgregación, friabilidad y uniformidad de masa de los lotes de Almotriptán para las diferentes formulaciones

Por último, para poder comparar las velocidades de disolución de las tres formulaciones fabricadas (Fórmula A: Comp. con Emcompress®; Fórmula B: Comp. con Lactose Fast Flo® y Fórmula C: Comp. con Spherolac 100®) se ha

diseñado la tabla 4.105. Cada punto ha sido calculado con el promedio del % de cantidad disuelta de los tres lotes de cada formulación a ese tiempo de ensayo.

	Formula A Emcompress®	Formula B Lactose Fast Flo®	Formula C Spherolac 100®
Tiempo (minutos)	% Liberado	% Liberado	% Liberado
0	0.0	0.0	0.0
5	88.2	87.2	100.7
10	96.2	102.1	103.0
15	100.1	102.2	103.1
20	99.8	102.4	103.0
25	100.1	102.0	103.1
30	100.1	102.2	103.3

Tabla 4.105: Resultados del ensayo de disolución de los lotes de Almotriptán para las diferentes formulaciones

A continuación, se muestra en un solo gráfico (figura 4.106) los perfiles de liberación elaborados a partir de los resultados detallados en la tabla anterior (ver tabla 4.105).

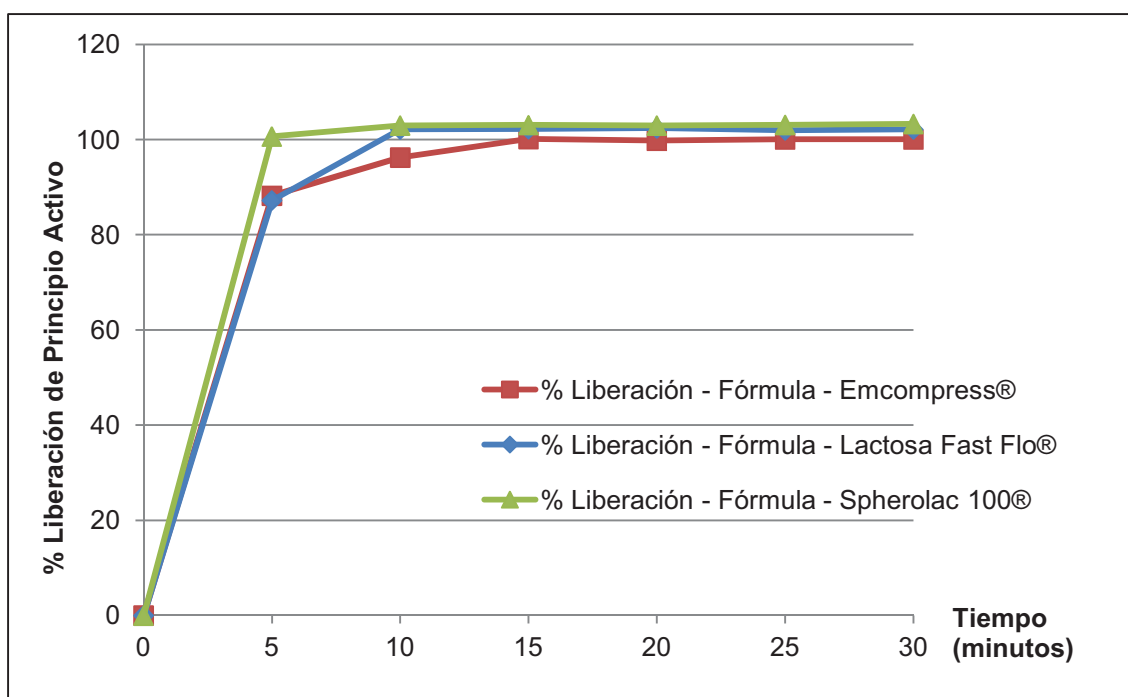


Figura 4.106: Perfil de disolución de las formulaciones de Almotriptán fabricadas con los diferentes excipientes

4.4.8.- Discusión final de los lotes piloto fabricados

Tras la revisión de las tablas 4.103, 4.104 y 4.105 se pueden obtener algunas observaciones finales de las formulaciones fabricadas:

- Las formulaciones que contienen Lactose Fast Flo® y Spherolac 100® son las que han mostrado mayor resistencia a la rotura, no poniendo en peligro las posteriores etapas del proceso como el recubrimiento.
- La formulación con Emcompress® es la que ha demostrado la menor resistencia a la rotura, si bien esta baja dureza puede estar relacionada con el bajo peso del comprimido ya que los comprimidos que contienen Emcompress® son los de menor peso total.
- La revisión de los resultados del ensayo de disgregación muestra que la formulación con Spherolac 100® es la que posee los mejores resultados respecto a la disgregación de los comprimidos.
- La friabilidad obtenida en las diferentes formulaciones es adecuada en todos los casos, si bien la formulación con Emcompress® es la opción menos adecuada por presentar valores de friabilidad muy próximos a los criterios marcados por farmacopea para este tipo de ensayo.
- Los resultados del ensayo de uniformidad de masa de los lotes fabricados han sido conformes para todas las formulaciones.

Desde un punto de vista regulatorio, las modificaciones que supone la nueva fórmula respecto a la fórmula original, suponen una serie de cambios respecto a la autorización de comercialización existente. En caso de emplear las guías de la SUPAC (*Scale Up & Post Approval Changes*) [CDER, 1995], acorde a lo planteado por varios autores previamente [Nagvenkar, 2011], [Dureja, 2013], el cambio de tecnología de fabricación de los comprimidos desde granulación por vía húmeda a compresión directa supondría una modificación de tipo III.

Acorde a la guía de variaciones de la Unión Europea [DOUE, 2013], los cambios propuestos están tipificados, y al menos, son los siguientes:

- Cambio tipo B.II.a.2: modificación de las dimensiones de la forma farmacéutica. Requiere variación de tipo IAIN.
- Cambio tipo B.II.a.3: cambios de la composición (excipientes) del producto terminado. El cambio exacto sería del subtipo b.2: cambios cualitativos o cuantitativos de uno o más excipientes que puedan tener efectos importantes para la seguridad, calidad o eficacia del medicamento. Requiere variación de tipo II.
- Cambio tipo B.II.a.4. cambio del peso del recubrimiento de las formas de administración oral o cambio del peso de la cubierta de las cápsulas. Asociado al cambio del peso y dimensiones de la nueva fórmula. Requiere una variación de tipo IA

- Cambio tipo B.II.b.3: cambios del proceso de fabricación del producto terminado, incluyendo un producto intermedio utilizado en la fabricación del producto terminado. De estos cambios encuadraríamos el cambio propuesto en nuestro caso: cambios sustanciales del proceso de fabricación que puedan tener efectos significativos para la calidad, seguridad o eficacia del medicamento. Requiere variación de tipo II.
- Cambio B.II.g.1: Introducción de un nuevo espacio de diseño o extensión de un espacio de diseño aprobado para el producto terminado. Requiere variación de tipo II.

En caso de no considerar las propuestas de mejora a través de la reformulación del producto, se podría simplemente aplicar los beneficios del espacio de diseño definido para el producto. Tal y como adelantan Aksu y Newcombe [Aksu et al., 2013], [Newcombe et al., 2008], esta actividad no se considera propiamente un cambio y por tanto no es necesario comunicarlo a las autoridades reguladoras.

