



FACULTAD DE FARMACIA
ESCUELA DE QUÍMICA Y FARMACIA

ESTABILIZACIÓN Y ENMASCARAMIENTO DE PRINCIPIOS ACTIVOS

Internado para optar al título de Químico Farmacéutico

ALEXANDER RODRIGO FALLAU MEZA

Directora: Q.F Patricia Carreño G.

Co-director: Q.F Pedro Nilsson C.

2014



Dedicado a mi mujer Pamela, a mis hijos Dominique y Alexander, a mis padres Oscar y Cecilia, a mis hermanos Raúl y Erick, familia y amigos quienes estuvieron a lo largo de toda mi formación como persona y profesional.

Agradecimientos

Primeramente agradecer a mi familia; a mi compañera de vida, mi mujer Pamela a mis motivaciones y mas grandes orgullos Dominique y Alexander, mis padre Oscar y Cecilia junto a mis hermanos Raúl y Erick, quienes me entregaron los valores y las herramientas necesarias para emprender este gran proyecto, ser un profesional.

A mis profesores que me formaron a lo largo de toda la carrera académica y profesionalmente, especialmente a los profesores Daniel Moraga, Patrica Acuña, Leticia Luna y Patricia Carreño por su paciencia y sus consejos.

A Laboratorios Bagó S.A, quienes me dieron la oportunidad de desarrollarme como profesional y estrechar lazos de amistad. A todo el departamento de control de calidad, específicamente a todo el departamento de biofarmacia, pero destacando a Mario, Juan, Sofía, Sara, Roxana, Luis y Oscar.

Al departamento de Investigación y Desarrollo Pedro, Lorena, Eugenia y Ximena, jefe y compañeros, pero por sobre todo amigos que durante toda mi estadía en el laboratorio, hicieron que esta fuera muy agradable y siempre tuvieron la disposición de ayudarme en cada una de mis dudas.

Otras personas del laboratorio que también debo de agradecer fueron a mis compañeros y amigos; Rolando, Patricia, Belgik, Viviana, Dennys, y Nicole.

Por último quiero agradecer a mis incondicionales amigos de la universidad, que sin ello hubiese sido aún más difícil este proceso; Rocío, Carolina, Alejandra, Catalina, Javiera, Daniela, Miguel, Juanito, Francisco, Camilo, Luis, Felipe y David.

Resumen

Un principio activo inestable debe ser mínimamente expuesto a factores que facilitan su degradación, este fenómeno generalmente multifactorial es difícil de controlar, siendo los factores más comunes la temperatura, humedad luz y oxígeno. Por otra parte, un mal sabor de un principio activo puede ocasionar el no cumplimiento de tratamiento por parte del paciente haciendo poco efectiva la farmacoterapia.

El objetivo de este trabajo fue mejorar la estabilidad y enmascarar mal sabor de principios activos. Primeramente, el principio activo fue aislado junto a un excipiente que posteriormente facilitara su liberación mediante un proceso de microencapsulación utilizando granulación por vía húmeda y por vía seca. Luego, los gránulos se recubrieron con un polímero o con una materia grasa para su protección. También se estudió la factibilidad de recubrir el principio activo, durante la granulación, para obtener un proceso más corto.

El producto obtenido para el enmascaramiento del sabor, fue sometido a una serie de pruebas de preformulación con el fin de comprobar que no se afectara la liberación, solubilidad, potencia y estabilidad del principio activo.

De acuerdo al análisis de los resultados, se concluyó que las formulaciones mejoraron la estabilidad y el sabor de los principios activos estudiados. Además, las microcápsulas elaboradas son factibles de incorporar a un comprimido.

Summary

An unstable active pharmaceutical ingredient must be minimally exposed to factors that facilitate their degradation; this usually multifactorial phenomenon is difficult to control, being the most common factors temperature, humidity, light and oxygen. On the other hand, a bad taste of an active pharmaceutical ingredient can result a non-compliance of patient doing drug therapy ineffective.

The aim of this study was to improve the stability and mask the bad taste of active pharmaceutical ingredients.

First of all, the active ingredient was isolated together with an excipient which subsequently facilitates their release through a process of microencapsulation using wet and dry granulation. Then the granules were coated with a polymer or a fat for their protection. Also, the feasibility of coating the active ingredient during granulation was evaluated to obtain a more agile process. It also studied the feasibility of covering the active ingredient, while it is granulated, to obtain a shorter process.

The product obtained for mask the bad taste was subjected to a series of preformulation tests in order to check that release, solubility, potency and stability of the active ingredient will not be affected.

According to the analysis of results, it was concluded that the formulation improved stability and flavor of the active principles studied. In addition, the elaborated microcapsules can be incorporated into a tablet.

ÍNDICE

	Pág.
I Dedicatoria	i
II Agradecimientos	ii
III Resumen	iii
IV Summary	iv
V Introducción	1
VI Objetivos	4
VII Materiales y equipos	5
VIII Método de trabajo	7
IX Resultados y Discusión	16
X Conclusiones	37
XI Referencias	38
XII Anexos	40

INTRODUCCIÓN

La industria farmacéutica representa unos de los cuatro sectores más lucrativos del panorama económico mundial, considerando que maneja decenas de miles de millones de dólares (Padilla, 2011).

Los comprimidos son una forma farmacéutica sólida que representa un 40-70% de los medicamentos elaborados, su popularidad se debe a las ventajas que proporcionan con relación a otras formas, ya que son de sencilla fabricación, permiten dosificar en forma exacta uno o más principios activos sin mayor variabilidad en el contenido, tienen bajo costo, gran estabilidad física, química y microbiológica, y además son de fácil manipulación y administración (Gennaro, 2003; González y Rodríguez, 2005; Hernández, 2010).

Esta forma farmacéutica se prepara principalmente por 2 técnicas: compresión directa y compresión previa granulación por vía húmeda o vía seca. Existen excipientes de compresión directa que permiten la producción de comprimidos en equipos de alta velocidad y sin granulación previa, que poseen la compresibilidad deseable. La compresión directa evita muchos problemas asociados a la granulación, sin embargo, las propiedades físicas inherentes a los diluyentes son críticas, ya que leves variaciones en la cantidad de ellos pueden alterar el flujo y las características de compresión (Gennaro, 2003; Swarbricks, 2007; Sarfaraz, 2009).

Las materias primas comprenden: principio activo (p.a.), que posee la acción farmacológica y excipientes (sin actividad biológica), son utilizados durante la formulación con un propósito específico, siendo estos inocuos, seguros, estables y no alterar la biodisponibilidad (Gennaro, 2003; Hernández, 2010).

Los excipientes se pueden clasificar según su función como agentes de volumen o diluyentes, desintegrantes, aglutinantes, lubricantes, deslizantes o glidantes, antiadherentes, colorantes, esencias y agentes de recubrimientos entre otros (Rowe y cols, 2009).

Cuando se trabaja con un p.a. inestable, es ideal que se vea mínimamente expuesto a factores que promuevan su degradación o inestabilidad, ésto es difícil de controlar particularmente cuando corresponde a un fenómeno multifactorial siendo los agentes más comunes la temperatura, la humedad, la luz y el oxígeno (Florence, 2006).

Un ejemplo de lo anterior es la ergotamina tartrato, principio activo antimigrañoso indicado en el tratamiento de episodios agudos de migraña y cefaléas de origen vascular y cuya estabilidad se ve afectada cuando se expone a la humedad, temperatura y luz (Gennaro, 2003).

Por otra parte la ciclobenzaprina clorhidrato, principio activo relajante muscular indicado en el tratamiento de dolores musculares o como sedante, cuyo sabor es muy desagradable.

La microencapsulación permite aislar un p.a, es una forma de hacer frente a problemas de inestabilidad o de mala palatabilidad. Las microcápsulas, tienen un diámetro entre 1 μm hasta 1 mm, se utilizan en alimentos, productos farmacéuticos, cosméticos, de consumo y de cuidado personal, veterinarios, agrícolas, químicos industriales y biotecnológicos entre otros y se clasifican en tres categorías, de acuerdo a su morfología: mononuclear, polinucleares y tipo matriz. Las microcápsulas mononucleares contienen una capa alrededor del núcleo, mientras que las polinucleares tienen muchos núcleos cerrados dentro de la cubierta. En el tipo matriz, los componentes del núcleo se distribuyen

homogéneamente en el material. Además de estas tres morfologías básicas, las microcápsulas también pueden ser mononucleares con múltiples capas, o pueden formar grupos de microcápsulas (Hammad, 2011; Kannan, 2013).

La microencapsulación es un proceso por el cual partículas muy pequeñas de materia sólida o líquida, denominadas núcleo, se rodean con una película continua de material polimérico o graso (cubierta). Este proceso convierte líquidos en sólidos, altera propiedades coloidales y superficiales, protege del medio ambiente y controla las características de liberación o disponibilidad de los compuestos recubiertos. Existen diversas razones para microencapsular, siendo la principal la liberación sostenida o prolongada de p.as. Además, se recurre a este proceso porque es una técnica ampliamente utilizada para enmascarar el mal sabor y olor de muchos fármacos y así mejorar el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente, estabilizar medicamentos sensibles a oxígeno, humedad o luz, prevenir incompatibilidad entre fármacos y la evaporación de fármacos volátiles como, salicilato de metilo y aceites esenciales, reducir la toxicidad y la irritación gastrointestinal de ciertas drogas, alterar el lugar de absorción y reducir la sensibilización de las personas a insecticidas (Hammad, 2011; Kannan, 2013).

Acogiendo los antecedentes mencionados, se estudió una metodología que permitiera microencapsular: la ergotamina tartrato para obtener una formulación con mayor estabilidad y la ciclobenzaprina para mejorar su sabor en productos bucodispersables, facilitando así el cumplimiento del tratamiento por parte del paciente.

OBJETIVOS

Objetivo General

Diseñar una formulación, que permita aislar el principio activo, otorgándole una mayor estabilidad en el caso de la ergotamina tartrato y a la vez enmascarar el mal sabor en el caso de la ciclobenzaprina y que cumpla con las especificaciones de control de calidad del producto terminado.

Objetivos específicos

- Analizar las características de las materias primas a utilizar en la formulación.
- Elaborar y caracterizar las microcápsulas.
- Elaborar comprimidos con las microcápsulas, que cumpla con las especificaciones de calidad.

MATERIALES Y EQUIPOS

Materiales

- Principios activos: Ergotamina tartrato y Ciclobenzaprina clorhidrato
- Excipientes: Povidona K 30, Lactosa monohidrato, Esterato de magnesio, Almidón de maíz, Celulosa pH 101, Aerosil® (dióxido de sílice coloidal), Etilcelulosa, Hipromelosa, Macrogol 4000, Copolividona, Kollicoat Protect® (mezcla de alcohol de polivinilo y dióxido de silicio) Etanol, en el caso de inestabilidad.

Mientras que Etilcelulosa, Hipromelosa, Macrogol 4000, Etanol, Pharmaburst® (mezcla de polioles: sorbitol, manitol y maltitol), Sucralosa, Fumarato de estearilo y sodio, Ácido cítrico, Esencias, Aerosil y Celulosa pH 102 para enmascarar el mal sabor.

Instrumentos y equipos

- Rotogranulador Diosna®, modelo P1-6, capacidad 2 L
- Analizador de polvo PHARMA TEST, modelo PTG
- Mezclador pantalón, capacidad máxima 2 kg
- Tabletera rotatoria Manesty B3B, 16 punzones, velocidad 25.000 comprimidos/h.
- Paila de recubrimiento con pistola de secado, capacidad 1 kg
- Friabilómetro PHARMA TEST
- Tamices ASTM, N° 10, 16 y 28
- Durómetro ERWEKA®
- HPLC Merck®, modelo Hitachi I- 6000
- Balanza granataria CP 4202 S (sensibilidad 0,01 g)
- Balanza semianalítica Sartorius® CP423 S (sensibilidad 0,001 g)

- Balanza analítica Sartorius TE 64 (sensibilidad 0,0001 g)
- Equipo de disolución Hanson Research®, modelo SL8 Plus
- Equipo de desintegración ERWEKA® ZT502 (Campbell Electronic, Thermonik)
- Secador de lecho fluido Diosna®, modelo MINI-LAB, capacidad 3 L
- Cámara COPREVA® S.A.I.C, modelo CE423
- Granulómetro RETSCH®, modelo 866-1
- Termobalanza Infrarroja Sartorius® Basic

METODOLOGÍA DE TRABAJO

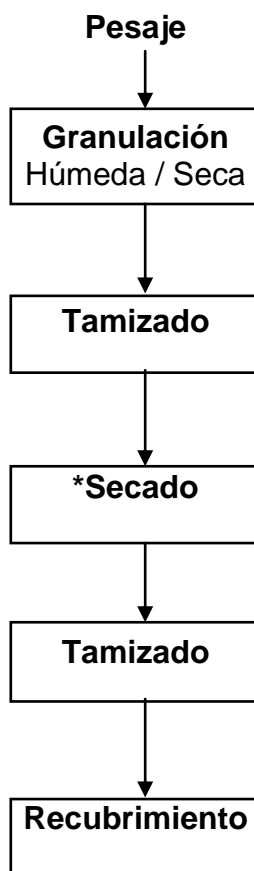
Selección de materias primas

Las materias primas se seleccionaron de acuerdo a antecedentes bibliográficos y a la disposición de ellas en el laboratorio.

Preparación de principio activo microencapsulado

A partir de la fórmula original del comprimido se procedió a llevar a cabo la microencapsulación, mediante el siguiente procedimiento:

Diagrama de flujo. Proceso propuesto de microencapsulación



*En granulación vía húmeda

- Granulación

En un rotogranulador Diosna, modelo P1-6, al soporte (p.as + excipientes) se agregó, de forma paulatina y constante la solución aglutinante en un determinado tiempo hasta lograr la granulación.

- Tamizado

Una vez que se obtuvo el granulado, en forma manual, se forzó a pasar sucesivamente a través de tamices de malla ASTM N°10, 16 y 28.

- Secado

El granulado, húmedo se pasó al secador de lecho fluido Diosna, modelo MINI-LAB a fin que se seque.

- Tamizado

Una vez seco, se homogenizó el tamaño del gránulo haciéndolo pasar a través de una malla N° 28 ASTM, para obtener un tamaño de partícula uniforme.

- Recubrimiento

El gránulo consolidado se recubrió en una paila convencional, con Kollicoat Protect® como agente de recubrimiento.

Caracterización de los gránulos

Los gránulos obtenidos se caracterizaron realizando las siguientes pruebas:

- Granulometría

En una batería de tamices de mesh desde 1 hasta 0,3 mm, previamente tarados, ubicados sobre un tamiz vibratorio RETSCH, modelo 866-1, se depositaron 50 g de granulado. A continuación, el tamiz se hizo funcionar

durante 10 min y se cuantificó la fracción retenida en los tamices, pesando cada uno de ellos en una balanza analítica Sartorius TE 64.

- Densidad aparente (densidad bulk)

La densidad aparente se determinó utilizando el analizador de polvos PHARMA TEST PTG en una muestra de 100 g.

- Densidad de compactación (densidad tap)

Una cantidad previamente medida del granulado fue puesta en una probeta de base plástica de 100 ml, la que se hizo vibrar por un tiempo determinado y posteriormente se midió el volumen alcanzado. El resultado final, correspondió al valor promedio de 3 ensayos.

- Índice de Hausner y Compresibilidad

Ambos índices se calcularon a partir de los datos de las densidades bulk y tap del granulado. El índice de Hausner (IH) es una relación adimensional, que permite clasificar las propiedades de flujo del granulado y el índice de Compresibilidad (IC), también adimensional, describe como será el comportamiento del granulado al momento de ser comprimido.

Índice de Hausner

$$IH = \frac{V_0 - V}{V_0} \cdot 100$$

Índice de Compresibilidad

$$IC = \frac{V_0}{V}$$

V_0 : volumen bulk

V : volumen de compactación o tap

Tabla 1: Clasificación de flujo según los índices de Compresibilidad y de Hausner

Características de flujo	Índice de Compresibilidad	Índice de Hausner
Excelente	≤ 10	1,00 – 1,11
Bueno	11 – 15	1,12 – 1,18
Mínimamente bueno	16 – 20	1,19 – 1,25
Aceptable	21 – 25	1,26 – 1,34
Malo	26 – 31	1,35 – 1,45
Muy malo	32 – 37	1,46 – 1,59
Demasiado malo	> 38	$> 1,60$

- Ángulo de reposo

El equipo analizador de polvos PHARMA TEST PTG contiene un platillo adosado a una balanza analítica, en él se dejó caer una muestra de 100 g de granulado. Luego un sensor, a través de un haz de luz, determinó la altura y el diámetro que alcanza el cono que forma la muestra, calculando de manera automática el ángulo formado.

Tabla 2: Propiedades de flujo, según el ángulo de reposo

Propiedades de flujo	Ángulo de reposo (°)
Excelente	25 – 30
Bueno	31 – 35
Aceptable	36 – 40
Pasable	41 – 45
Pobre	46 – 55
Muy pobre	56 – 65
Demasiado pobre	> 66

- Fluidez

La capacidad de flujo, se midió en el analizador de polvo PHARMA TEST PTG, midiendo el tiempo en segundos que demora en pasar una muestra de 100 g.

- IST (Isothermal Stress Testing)

Durante 30 días se almacenó 5 g de muestra en frascos PET con y sin tapa, y en frascos de vidrio con y sin tapa, en una cámara COPREVA S.A.I.C, modelo CE423, bajo las condiciones de 50°C y una humedad relativa del 90%, con la finalidad de acelerar el proceso de degradación de los principios activos y las interacciones que pudiesen existir. En los frascos sin tapa se determinó el efecto de la humedad sobre la estabilidad de la formulación.

Para calcular la cantidad de p.a degradado (%) en las muestras sometidas a IST se utilizó la siguiente fórmula:

$$\text{Deg (\%)} = \frac{(\text{Inalterada C (\%)} - \text{Inalterada 1 mes (\%)}) \times 100}{\text{Inalterada C (\%)}}$$

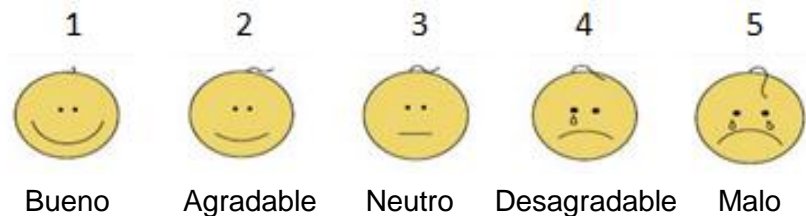
Donde:

- Deg (%) = Cantidad degradada en escala porcentual
- Inalterada 1 mes (%) = Valor (%) determinado en el equipo HPLC
- Inalterada C (%) = Cantidad de droga inalterada de muestra

- Características organolépticas (sabor)

Este análisis consistió en realizar una prueba de sabor, con un panel de 10 individuos, para determinar si el producto de prueba era de su agrado. Para ello la clasificación del sabor fue especificada de la siguiente manera.

Especificación del sabor



Orden de mezclado

En este proceso la adición de las materias primas a mezclar en este proceso sigue un determinado orden que depende de los principios activos y excipientes. De ese orden se establecen fases denominadas, interna donde van los p.as y excipientes que ayudan en la etapa de liberación o bien que protege al p.a de factores externos que pudieran desestabilizarlo, mientras que en la fase externa se ubican los excipientes que ayudan al comportamiento en la tabletera (Meyer T, 2008).

Pruebas de compresión

En esta etapa del proceso se observaron las características del comprimido, considerando las siguientes pruebas:

- Dureza

En un durómetro ERWEKA se depositó, en forma individual, una muestra de 10 comprimidos y a cada uno de ellos se le midió la dureza en kilopondio (kp) empleando una matriz dotada con un pistón y un sensor de dureza.

- Friabilidad

Una muestra de 10 a 20 comprimidos dependiendo del peso, se pesaron en una balanza semianalítica Sartorius CP423 S. Posteriormente, se depositaron en el tambor del friabilómetro PHARMA TEST y se programó el equipo para un total de 100 vueltas en 4 minutos. Luego los comprimidos se volvieron a pesar, y se calculó la friabilidad debiendo ser < 1%, mediante la siguiente fórmula.

$$\frac{\text{Peso Inicial} - \text{Peso Final} \times 100}{\text{Peso Inicial}}$$

- Peso en proceso y en producto terminado

Una muestra de 10 comprimidos tomada a determinados intervalos durante el proceso de tableteo, fue pesada en una balanza semianalítica Sartorius CP423 S. En tanto que para determinar el peso del producto terminado se pesó uno a uno una única muestra de 20 comprimidos.

Análisis de la formulación

Una vez elaborado el producto se comprobaron las especificaciones de calidad del comprimido a través de las pruebas de desintegración, valoración, uniformidad de contenido y disolución.

- Desintegración

La prueba se realizó utilizando un equipo de desintegración ERWEKA, modelo ZT502, que consiste en un montaje de canastilla-gradilla, un dispositivo para elevar y sumergir la canastilla en el líquido de inmersión a una frecuencia constante entre 29 y 32 ciclos/min y además cuenta con un calefactor para llevar el medio a una temperatura de $35\pm 2^{\circ}\text{C}$.

Para la realización de la prueba se colocó un comprimido en cada uno de los seis tubos de la canastilla, la cual fue sumergida en agua destilada a 37°C , utilizando el mismo procedimiento para el producto original, respetando los tiempos de desintegración de las seis unidades, según se especifica en la USP 37, 2014.

- Valoración

La realización de esta prueba consistió en tomar una muestra de 10 comprimidos al azar, los cuales fueron triturados en un mortero hasta obtener un polvo fino. Posteriormente, se pesó una muestra del polvo equivalente al peso teórico de un comprimido y se analizó por triplicado en un equipo HPLC, de acuerdo a lo señalado en los instructivos de control de calidad de producto terminado del laboratorio.

- Uniformidad de contenido

En esta prueba se pesaron y analizaron individualmente 10 comprimidos y posteriormente se valoraron en un equipo HPLC de acuerdo al instructivo de la metodología de control de calidad para producto terminado del laboratorio.

- Disolución

En un equipo de disolución Hanson Research, modelo SL8 Plus con el aparato tipo paleta en el caso de la ergotamina o canastillo en el caso de la ciclobenzaprina, se depositaron 6 comprimidos en los respectivos vasos que contenían 900 ml de medio de disolución, desgasificado y a 37°C. Después de 30 min a 50 ó 75 r.p.m (ergotamina y ciclobenzaprina respectivamente) se tomaron alícuotas de cada vaso, las que fueron filtradas previamente antes de la cuantificación del p.a, según las especificaciones establecidas por el departamento de control de calidad de producto terminado.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Para la estabilización y/o enmascaramiento del mal sabor de un p.a, se abarcó el trabajo mediante 2 metodologías.

1. Mejorar estabilidad de ergotamina tartrato

- **Formulación A**

Tabla 3: Materias primas utilizadas en la formulación

Materias primas	Cantidad (%)	Cantidad (g)
Ergotamina tartrato	20	100
Behenato de glicerilo	80	700

Procedimiento

Las materias primas se granularon en el rotogranulador Diosna P1-6, siendo el soporte la ergotamina, y el behenato de glicerilo fue agregado fundido, bajo las siguientes condiciones.

Tabla 4: Parámetros del proceso de granulación

Parámetros	Mezclado	Granulado
Tiempo (min)	5	6
Velocidad impeller (rpm)	100	200
Velocidad chopper (rpm)	300	300

Luego, el granulado obtenido fue llevado a temperatura ambiente. De esta forma se obtuvieron microcápsulas de tipo matriz, con el p.a uniformemente distribuido.

- **Formulación D**

Tabla 5: Materias primas del núcleo

Materias primas	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Ergotamina tartrato	175,00	70,00
Almidón de maíz	10,00	4,00
Celulosa pH 101	63,75	25,50
Dióxido de silicio coloidal	1,25	0,50

Procedimiento

Esta formulación se realizó mediante granulación por vía seca, para ello la mezcla se comprimió, formando tabletones (comprimidos) los que posteriormente se molieron, forzándolos a pasar por un tamiz de malla N° 10 ASTM. La compresión se realizó en una tabletera Manesty B3B de 16 punzones, con punzones de 13 mm, circulares, lisos sin ranuras ni logos, con la dureza suficiente para tamizar y formar el granulado. Este punto fue crítico ya que al momento de moler el tableton se formó mucho polvo fino, haciendo perder un porcentaje de material. Esto se debe considerar al momento de fabricar, aunque los finos que se producen si bien se pueden volver a agregar a la tolva de alimentación de la tabletera, causan una demora en el tiempo de fabricación. Posteriormente, se procedió a recubrir el granulado obteniendo pequeñas cápsulas debido al tamaño de las partículas del granulado que resultaron de 1 mm.

Tabla 6: Excipientes utilizados en el recubrimiento del granulado

Excipientes	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Mezcla de alcohol de polivinilo y dióxido de silicón	16,38	57,14
Talco	6,83	23,81
Dióxido de titanio	4,09	14,29
Colorante nº 40 rojo soluble	1,37	4,76
Agua c.s.p	107,85	-

Una vez preparada la solución, se procedió a realizar el recubrimiento en una paila de recubrimiento, empleando los siguientes parámetros.

Tabla 7: Parámetros de recubrimiento del granulado

Parámetro	Condiciones
Presión (psi)	10
Temperatura (°C)	35-45
Velocidad paila (rpm)	4-8
Velocidad bomba (rpm)	2-3

Una vez finalizada esta operación se obtuvieron cápsulas mononucleares de forma irregular, el granulado corresponde al núcleo y la capa exterior al recubrimiento.

- **Formulación E**

Tabla 8: Materias primas del núcleo

Materias primas	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Ergotamina	212,5	85,0
Copolividona	12,5	5,0
Etilcelulosa	12,5	5,0
Hipromelosa	12,5	5,0
Etanol c.s.p	120,0	-

Procedimiento

Esta formulación se realizó mediante granulación por vía húmeda, para ello se granuló en un rotogranulador Diosna, modelo P1-6, siendo el soporte la ergotamina, y la solución aglutinante compuesta por copolividona, etilcelulosa, hipromelosa y etanol. Luego, el granulado obtenido en el tamiz ASTM N° 10, fue secado en un secador de lecho fluido Diosna, modelo MINI-LAB, las siguientes condiciones de la tabla 9.

Tabla 9: Condiciones de secado del granulado

Parámetros	Condiciones
Tiempo (min)	12
Temperatura (°C)	50
Fan (velocidad de aire en m/min)	35

Terminado el secado, la humedad determinada en una termobalanza infrarroja Sartorius basics, fue de 2,6%, siendo el límite de aceptación entre 2 – 4%, cumpliendo con las especificaciones.

- Recubrimiento

El recubrimiento y las condiciones fueron las mismas que las utilizadas para la formulación D. Las cápsulas resultantes poseen las mismas características que la formulación D, es decir, mononuclear irregular.

A continuación se presentan las pruebas tanto físicas como químicas de cada una de las formulaciones.

CARACTERIZACIÓN DEL GRÁNULO

- Granulometría

Los resultados de la granulometría de las tres formulaciones se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 10: Cantidad retenida de la formulación en cada tamiz

Luz (mm)	A (%)	D (%)	E (%)
1,000	0,00	99,96	99,88
0,600	0,00	0,04	0,06
0,500	84,17	0,00	0,06
0,425	11,28	0,00	0,00
0,300	3,50	0,00	0,00
Bandeja (< 0,300)	1,05	0,00	0,00

Para la formulación A la mayor parte del granulado (84,2%) comprendió un tamaño de partícula entre 0,500 y 0,600 mm, debido a que se empleó una malla N°28 ASTM. En tanto que para las formulaciones D y E la mayor parte del granulado (99,9% y 99,8% respectivamente), presentó un tamaño de partícula

entre 1 y 2 mm, porque ambos granulados fueron tamizados por un tamiz N°10 ASTM.

- Fluidez

Los resultados de las pruebas de fluidez y compresibilidad para las tres formulaciones se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 11: Características de flujo y compresibilidad de las formulaciones

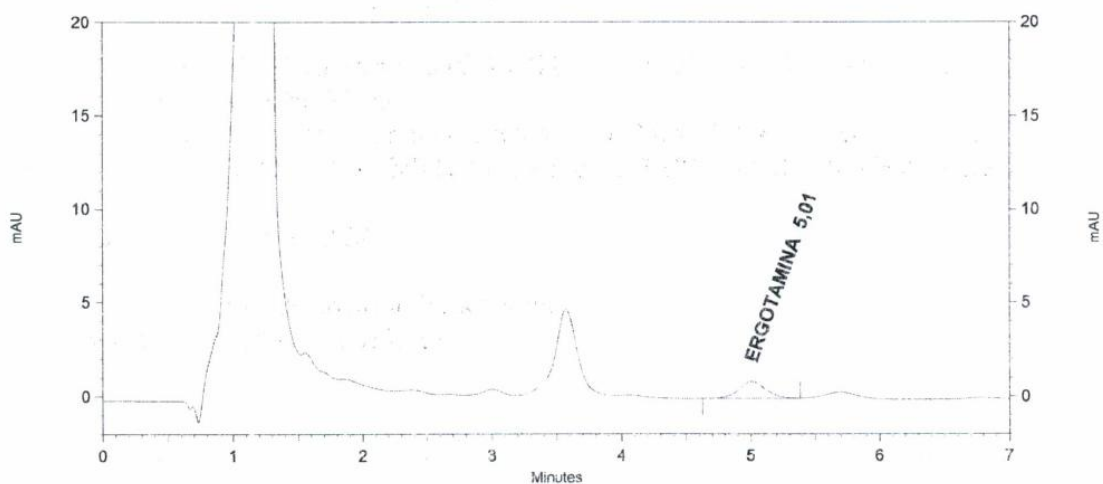
Fórmula	A	D	E
Densidad bulk (g/ml)	0,47	0,46	0,38
Densidad tap (g/ml)	0,45	0,48	0,39
Índice de Hausner	1,07	1,04	1,04
Índice de Compresibilidad	6,60	3,40	3,40
Ángulo de reposo (°)	33,40	38,50	35,30
Velocidad de flujo (s/100g)	20,50	35,80	40,80

Las características de flujo de las 3 formulaciones fueron muy buenas debido a que, en los 3 casos, los índices de Hausner y de compresibilidad resultaron excelentes. Por otra parte, al obtener un ángulo de reposo bueno para las formulaciones A y E, y aceptable para la formulación D se espera un buen flujo para las 3 formulaciones, las que no debieran presentar problemas en la tolva de alimentación de la tabletera y ser aptas para la compresión.

- IST

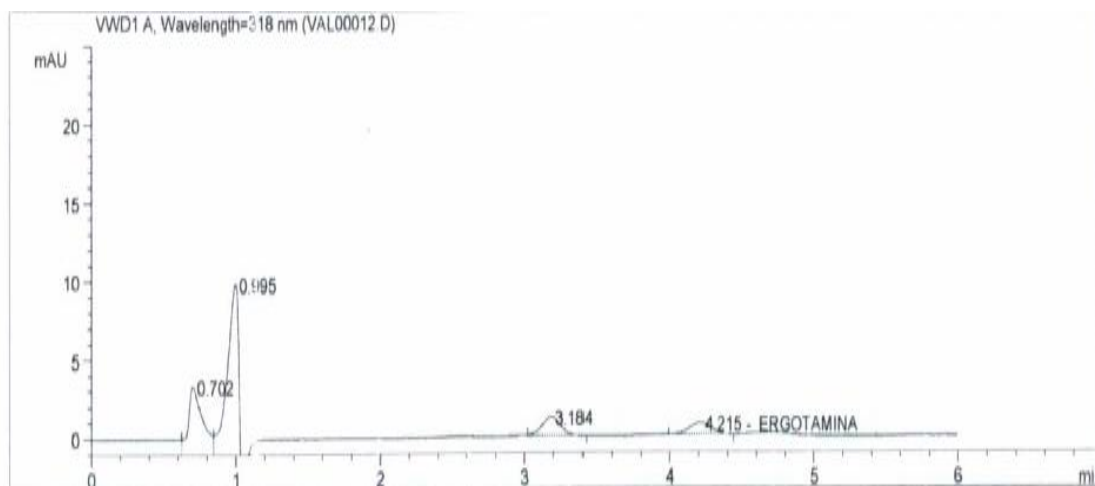
Este importante parámetro determinó si la metodología empleada dio resultados positivos, y se comparó con los resultados de estudios realizados con Ergotamina ya existentes en el laboratorio.

Cromatograma 1: Formulación con Ergotamina Tartrato, sometido a IST por 30 días



La Ergotamina tartrato inalterada fue de un 5,9% al término del estudio de IST a 50°C y 90% HR, realizado en un envase que brinda la menor protección frente a las condiciones ambientales, respecto a los otros envases utilizados en el estudio, es decir, un frasco PET sin tapa o bien un blíster de PVC.

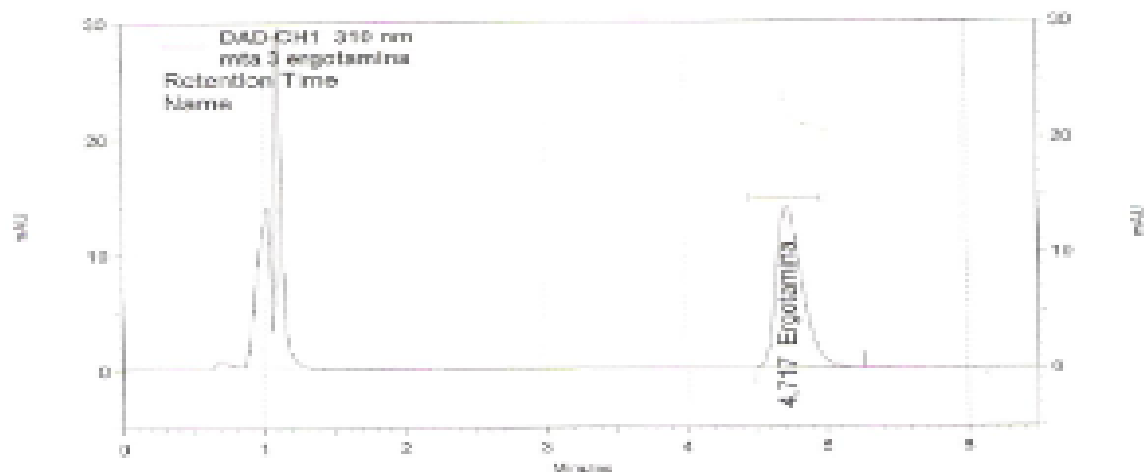
Cromatograma 2: Estudio IST de formulación A en frasco PET sin tapa durante 30 días



En la prueba IST, la formulación no protegió al p.a frente a factores ambientales que promueven la degradación, como humedad y temperatura, ya que de un promedio de 3 valoraciones el porcentaje de p.a inalterado (estabilizado) fue de un 3,97%, otorgando una menor protección que la formulación original, en el que la ergotamina inalterada fue un 5,90%. Además, es importante señalar que en el control las muestras ya mostraban una estabilidad del p.a de un 80,60%, indicando que en el proceso de microencapsulación existe un factor desfavorable para la estabilidad. Este factor podría ser la alta temperatura del aglutinante fundido que fue de 77°C, lo que habría afectado en cierta medida al p.a.

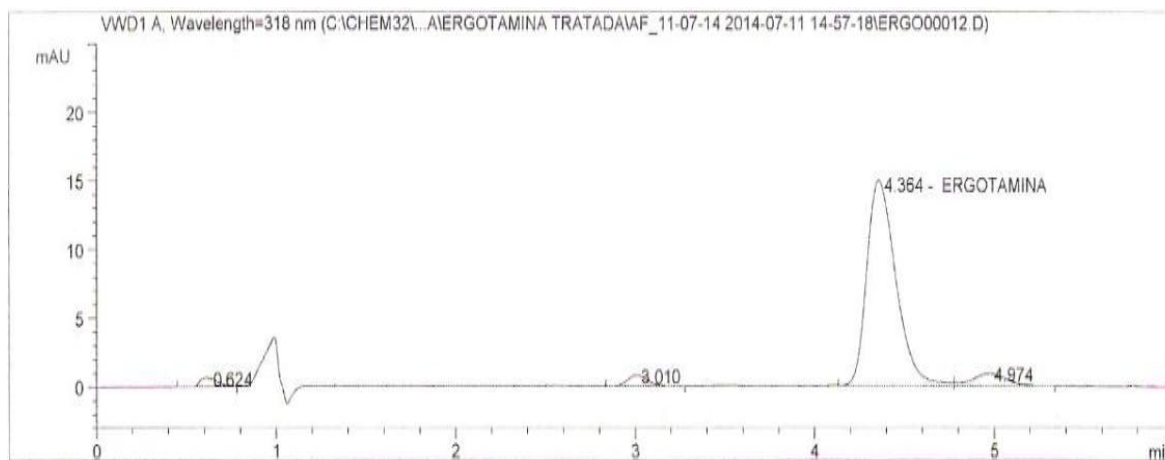
Para determinar si la degradación ocurre en la microencapsulación se valoró la ergotamina tartrato con la que se estaba trabajando, obteniendo como resultado que se encontraba en un 83,94%, por lo tanto el proceso en sí no era el factor determinante de la degradación del producto sino que ya había previamente una alta degradación, dato de importancia porque a partir de ese porcentaje se evaluaron las siguientes pruebas.

Cromatograma 3: Ergotamina Tartrato almacenada en condiciones ideales.
(refrigerada, sin humedad, ni expuesta a la luz).



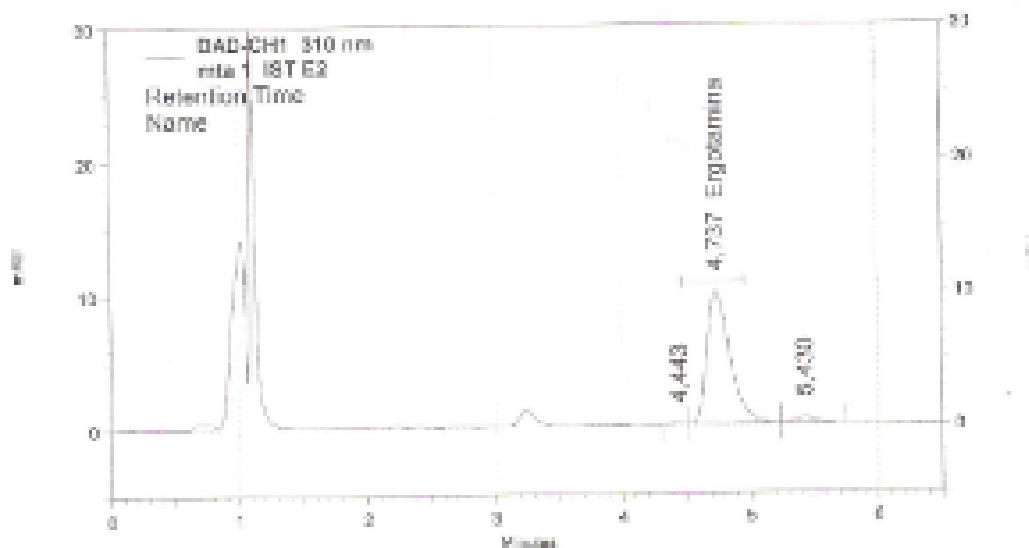
Bajo las condiciones ideales la ergotamina tiene una estabilidad de un 100%, obteniendo como resultado el cromatograma 3.

Cromatograma 4: Estudio de IST de la formulación D sometida por 30 días.



En esta formulación se puede apreciar una considerable mejora de la estabilidad del p.a, ya que como promedio de 3 valoraciones se obtuvo un 80,66% de retención del p.a sometido a las condiciones más extremas de almacenamiento, lo cual la hace una formulación idónea para cumplir con el objetivo de mejorar la estabilidad de un p.a. Es importante recordar que en el producto original, bajo las mismas condiciones, la cantidad inalterada fue de tan solo un 5,90%.

Cromatograma 5: Estudio de IST de formulación E durante por 30 días.



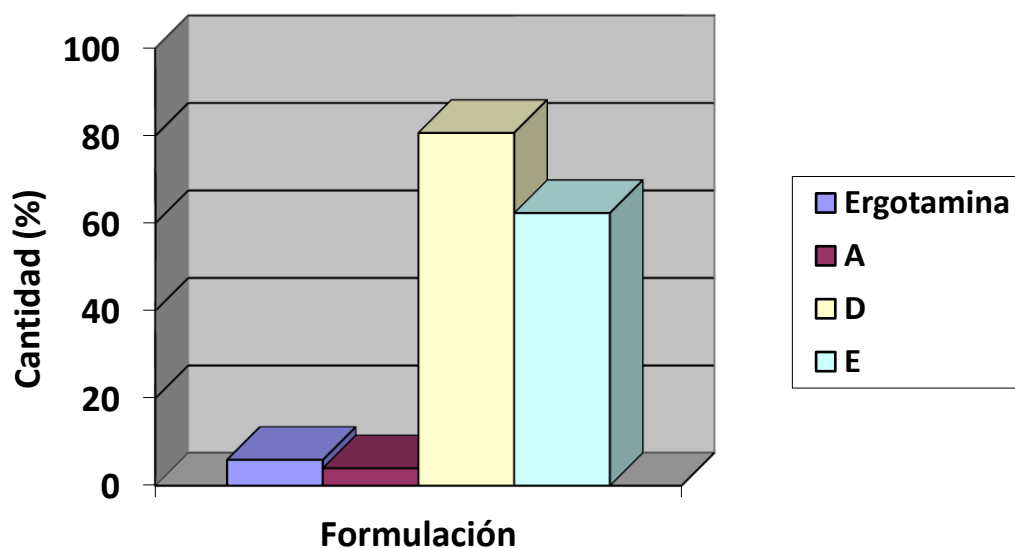
La formulación E al igual que la formulación D, tiene una importante mejora de la estabilidad del p.a, pero en este caso como promedio de las 3 valoraciones se obtuvo un 62,40%.

Tabla 12: Cantidad inalterada de ergotamina tartrato en las tres formulaciones propuestas

Tipos de envases		Formulaciones			
		Ergotamina (%)	A (%)	D (%)	E (%)
PET	con tapa	-	41,3	92,2	88,9
	sin tapa	5,9	3,9	80,7	62,4
VIDRIO	con tapa	-	44,5	100,0	100,0

Los datos entregados en la tabla 12, muestra que la formulación D es la más estable en todos los tipos de envases, destacando el valor obtenido en el envase PET sin tapa, que simula el envase de menor protección. Mientras que en el envase de vidrio con tapa la estabilidad fue óptima al igual que para la formulación E.

Gráfico 1: Cantidad inalterada (%) de ergotamina, estudio IST por 30 días



Posteriormente, con la formulación que proporcionó la mayor estabilidad (D), se propone elaborar los comprimidos del antimigrañoso.

ORDEN DE MEZCLADO

Una vez determinada la formulación D como la óptima, se procedió a fabricar una prueba piloto utilizando el p.a estabilizado. Para ello se mezcló la fase interna en el mezclador en V (pantalón), a una velocidad de 22 r.p.m, por 20 min y posteriormente se incorporó la fase externa, mezclando todo por otros 2 min. Sin embargo, en esta etapa la mezcla de materias primas no resultó uniforme apreciándose esto a simple vista, ya que el tamaño del granulado recubierto o más bien las cápsulas fue muy grande (1-2 mm), respecto al resto de la formulación (≤ 1 mm). Debido a que la cantidad de cápsulas de ergotamina en la formulación corresponde a un porcentaje muy pequeño ($< 0,2$ %), se dificulta aún más su distribución homogénea. Por lo tanto, fue necesario disminuir el tamaño de partícula del granulado para obtener microcápsulas que se distribuyeran mejor en la mezcla. Se volvió a tamizar el granulado de ergotamina, reduciendo el tamaño de partícula por el tamiz N° 16 ASTM, obteniendo un granulado con tamaño de partícula ≤ 1 mm. El recubrimiento de este granulado se realizó bajo las mismas condiciones que antes, es decir con una velocidad de giro de la paila de 175 r.p.m, una presión de la pistola de 10 psi y una temperatura de 35- 45°C.

A estas microcápsulas se le realizaron las siguientes pruebas:

- Granulometría

Tabla 13: Cantidad retenida formulación D.

Luz (mm)	D (%)
1,0	72,8
0,8	9,3
0,7	5,9
0,5	7,6
Bandeja (< 0,5)	4,4

En la tabla anterior se aprecia que esta vez se obtuvieron microcápsulas, ya que el mayor porcentaje retenido (72,8%), corresponde a un tamaño ≤ 1 mm, requisito que deben cumplir para ser microcápsulas como tal, ya que éstas deben estar entre 1 μm a 1 mm de diámetro.

- Fluidez y compresibilidad

Tabla 14: Características físicas microcápsulas D

Parámetros	Valores
Densidad bulk (g/ml)	0,41
Densidad tap (g/ml)	0,42
Índice de Hausner	1,02
Índice de compresibilidad	2,00
Ángulo de reposo ($^{\circ}$)	37,80
Velocidad de flujo (s/100 g)	34,50

La fluidez de la formulación D incluso mejoró haciéndola aún más óptima para la compresión que la formulación original.

La prueba IST no se volvió a realizar a esta formulación porque lo único que se varió fue el tamaño del granulado que disminuyó a la mitad y la cantidad de solución recubridora que se aumentó al doble, manteniéndose las mismas materias primas y los mismos métodos, respetando así los resultados de estabilidad de las microcápsulas anteriormente obtenidos (Lozano M, 2009).

A continuación, se proponen los siguientes pasos para continuar el estudio:

- I. Valoración de microcápsulas fabricadas, con el fin de obtener el título de granulado de ergotamina.
- II. Evaluación de transferencia tecnológica
- III. Fabricación de 3 lotes para ingreso a estudio de estabilidad.
- IV. Realizar mezcla de microcápsulas con excipientes del producto a fabricar (por cada lote).
- V. Compresión de la mezcla obtenida (por cada lote)
- VI. Recubrir cada lote de producto.
- VII. Blistear el producto recubierto de cada lote.
- VIII. Ingreso de trial a estudio de estabilidad.

La microencapsulación dio buenos resultados para estabilizar la ergotamina y por otra parte también permite el enmascaramiento del sabor. Sin embargo, se propuso una metodología más sencilla para éste último caso.

2. Enmascarar sabor de Ciclobenzaprina

En el caso de la ciclobenzaprina, se propuso realizar un comprimido, pero a diferencia del que ya existente, el nuevo producto debería ser bucodispersable, es decir que tenga la capacidad de disgregarse en la boca en un tiempo adecuado sin la necesidad ingerir agua. En este tipo de forma farmacéutica es muy

importante que el p.a y los excipientes en su conjunto no sean desagradables. Por lo anterior se procedió a microencapsular este p.a para enmascarar su mal sabor.

- **Fórmula F**

Tabla 15: Materias primas comprimido F

Materias primas	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Ciclobenzaprina clorhidrato	181,94	90,97
Etilcelulosa	9,90	4,95
Hipromelosa	5,38	2,69
Macrogol 4000	2,78	1,39
Etanol	56,30	28,15

- Encapsulación

Esta formulación se encapsuló en un rotogranulador Diosna, modelo P1-6, siendo el núcleo la ciclobenzaprina, mientras que la solución recubridora consistió en etilcelulosa, hipromelosa, macrogol 4000 y etanol, bajo las siguientes condiciones de operación.

Tabla 16: Parámetros microencapsulación

Parámetros	Condiciones
Tiempo (min)	13
Velocidad impeller (rpm)	100
Velocidad chopper (rpm)	300

Posteriormente, el encapsulado se tamizó consecutivamente por los tamices ASTM N° 10, 16 y 28 y se llevó al secador de lecho fluido Diosna, modelo MINI-LAB, bajo las siguientes condiciones.

Tabla 17: Parámetros de secado microcápsulas formulación F

Parámetros	Condiciones
Tiempo (min)	5
Temperatura (°C)	50
Fan (velocidad de aire en m/min)	40

Posteriormente, se volvió a tamizar pero solamente por tamiz N°28 ASTM, y se analizó la humedad del granulado en una termobalanza infraroja Satorius basics, obteniendo un 2,3% de humedad, parámetro que se encuentra dentro de especificaciones (2-4%).

Una vez finalizado el secado se obtuvieron microcápsulas del tipo matriz, ya que el p.a se encuentra uniformemente distribuido en toda la matriz, que corresponde a la solución recubridora

- Granulometría

En un tamiz vibratorio Retesch, modelo P1-6, se utilizó 50 g de microcápsulas, con tamices con una apertura de malla desde 0,800 a 0,300 mm. Los porcentajes de retención en cada uno de los tamices, fueron los siguientes.

Tabla 18: Tamaños de partículas de microcápsulas F

Luz (mm)	Cantidad retenida (%)
0,800	0,02
0,500	17,95
0,425	51,31
0,300	6,55
Bandeja (< 0,300)	24,17

El 51,31% de las microcápsulas retenida tuvo un tamaño de partícula entre 0,5 y 0,425 mm.

- Fluidez y compresibilidad

Tabla 19: Características físicas microcápsulas F

Parámetros	F
Densidad bulk (g/ml)	0,55
Densidad tap (g/ml)	0,56
Indice Hausner	1,02
Indice de Compresibilidad	1,96
Angulo de reposo (°)	36,50
Velocidad de flujo (s/100g)	18,70

La formulación obtenida tuvo muy buena fluidez, ya que presentó un índice de Hausner y de compresibilidad excelentes, mientras que el ángulo de reposo fue clasificado como bueno, lo que indica que el granulado resultó apto para llevarlo a la tabletera.

Por lo tanto, la fórmula F, en las proporciones adecuadas, fue incluida en la formulación final, que contiene los excipientes adecuados para que la forma farmacéutica cumpla con las especificaciones, planteándose dos opciones señalándose a continuación como F1 y F2.

Tabla 20: Formulación F1

Materias primas	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Ciclobenzaprina microencapsulada (F)	5,50	1,83
Mezcla de polioles	164,50	54,83
Sucralosa	8,00	2,67
Fumarato de estearilo y sodio	12,00	4,00
Ácido cítrico	16,00	5,33
Esencia tutti frutti	3,00	1,00
Dióxido de silicio coloidal	15,00	5,00
Celulosa pH 102	76,00	25,33

Tabla 21: Formulación F2

Materias primas	Cantidad (g)	Cantidad (%)
Ciclobenzaprina microencapsulada (F)	5,50	1,83
Mezcla de polioles	164,50	54,83
Sucralosa	8,00	2,67
Fumarato de estearilo y sodio	12,00	4,00
Ácido cítrico	16,00	5,33
Esencia limón	3,00	1,00
Dióxido de silicio coloidal	15,00	5,00
Celulosa pH 102	76,00	25,33

ORDEN DE MEZCLADO

Basado en el tiempo óptimo de mezclado, para ambas formulaciones (F1 y F2), se procedió a mezclar la fase interna a una velocidad de 22 r.p.m, durante 10 min y posteriormente se incorporó la fase externa mezclando a la misma velocidad, por un tiempo de 2 min.

Tabla 22: Certificado de análisis de F1 y F2.

Ensayos		Especificaciones	F1	F2
Microcápsula	Aspecto	Homogénea de color blanco	Cumple	Cumple
	Identificación	Positivo para Ciclobenzaprina	Cumple	Cumple
Comprimido	Aspecto	Circular, biconvexo, sin ranuras de color blanco	Cumple	Cumple
	Dimensiones	Diámetro: 8,0-10,0 mm Espesor: 3,7-4,3mm	9,1mm 4,1mm	9,0mm 3,8mm
	Variación de peso (mg)	300mg \pm 5%	301	301
	Dureza	De 4 a 10	5,6	7,1
	Friabilidad	Máximo: 1%	0,06	0,05
	Sabor	Bueno-agradable	Cumple	No cumple
	Desintegración	\leq 1 minuto en H ₂ O a 37°C	23 s.	-
	Valoración	5mg/cp (90%-110% de la cantidad declarada)	102,9%	-
	Uniformidad de dosis	Valor aceptación cumple especificación USP 37	Cumple	-
	*Disolución	Criterio de aceptación según USP 37	104,1%	-

*Condiciones

Medio/Volumen: HCL 0,1N/900ml

Aparato/Velocidad: 1(canastillo)/50rpm

Tolerancia: No menos del 75% (Q) +5% de la cantidad declarada se disuelve a los 30 minutos

Ambas formulaciones cumplen con las pruebas especificadas para un comprimido bucodispersables, sin embargo, la prueba del sabor estableció que F1 fue la que mejor enmascaró el sabor, lo que facilitará que el paciente pueda cumplir con el tratamiento.

Por lo tanto el estudio se continuó con la formulación F1, la cual cumple con las especificaciones de calidad de producto terminado, siendo el paso a seguir la fabricación de triales para su ingreso a estudio de estabilidad.

CONCLUSIONES

- Las formulaciones desarrolladas en este trabajo mejoraron en forma importante la estabilidad y el sabor de principios activos.
- Las microcápsulas empleadas tanto en la estabilización como en el enmascaramiento del sabor, son factibles de incorporar a un comprimido que cumpla con las especificaciones de calidad de producto terminado.
- Las metodologías utilizadas en las formulaciones desarrolladas permiten su realización en la planta piloto de investigación y desarrollo, permitiendo la evaluación de una posible transferencia tecnológica a nivel industrial.

REFERENCIAS

Florence AT, 2006. Physicochemical Principles of Pharmacy, 4th Ed. Pharmaceutical Press and Royal Pharmaceutical Society of Great. UK.

Gennaro AR, 2003. Remington Farmacia. 20 Ed. Editorial Médica Panamericana, España. Vol (1) 996-1027 pp.

González A y Rodríguez R, 2005. Estudios sobre la Ciencia, entre el Arte y la Ciencia: Los Orígenes de la Fabricación Industrial del Medicamento. Távara, España, Madrid. 224-240 pp.

Hammad U, 2011. Review. Microencapsulation: Process, Techniques and Applications. Mumambai, India. Disponible en: www.ijrpbsonline.com ISSN 2229-3701 (consultado el 27 de marzo 2014).

Hernández G, 2010. Tratado de Medicina Farmacéutica. Editorial Médica Panamericana, España, Madrid, 106 – 109 pp.

Kannan K, 2013. Research Study. Compatibility Studies of Camptothecin with Various Pharmaceutical Excipient Used in the Development of Nanoparticle Formulation. Tamil Nadu. India. Disponible en: www.ijppsjournal.com ISSN 0975-1491 (consultado el 28 marzo 2014).

Lozano M, 2009. Tesis, Obtención de Microencapsulados Funcionales de Zumo de Opuntia Stricta Mediante Secado por Atomización, Universidad Politécnica de Cartagena.

Manual de Inducción de GMP de Laboratorios Bagó de Chile S.A, 2013

Meyer T, 2008. Novel Determination of Powder Mixing Qualities and Study of Dry Coated Particles, University of Basel.

Padilla J. La Industria Farmacéutica y el Mundo Global (en línea), (consultado 30 de enero de 2014). Disponible en: <http://salutambseny.wordpress.com/javier-padilla-la-industria-farmaceutica-y-el-mundo-global>.

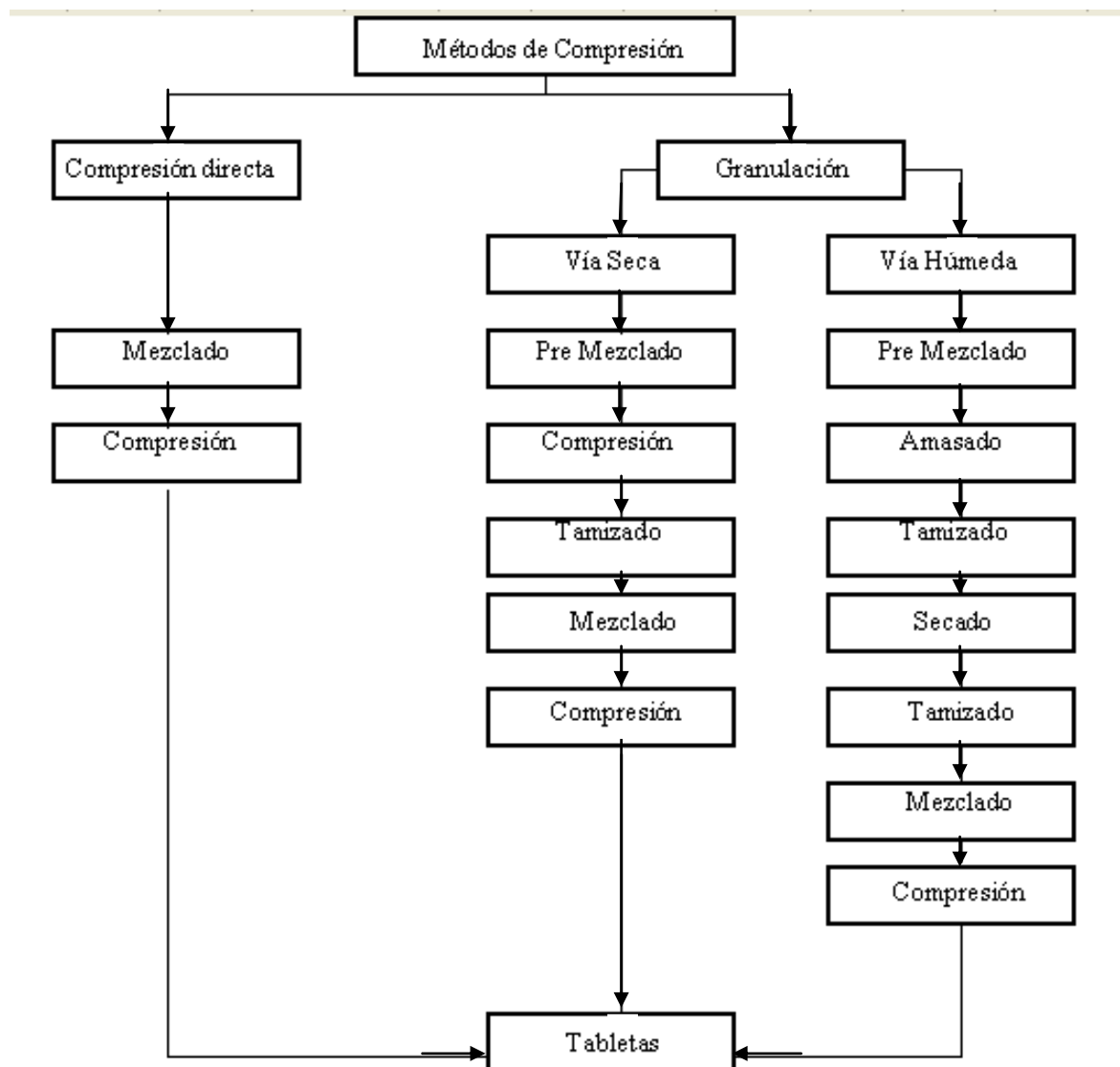
Rowe RC, Sheskey PJ, Quinn ME. 2009. Handbook of Excipients, 6th Ed. Pharmaceutical Press, Chicago, USA.

Sarfaraz K, 2009. Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations, Compressed Solid Products. 2nd Ed. Informa Healthcare. New York, USA. Vol (1).

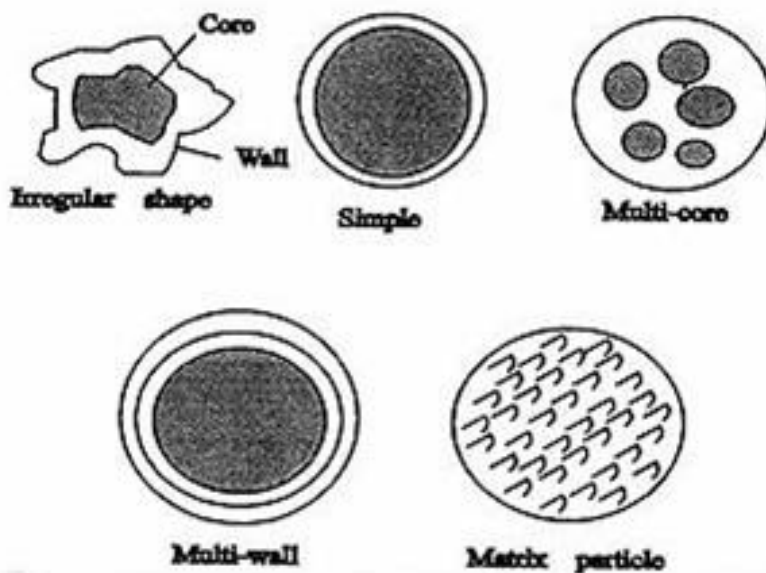
Swarbrick J, 2007. Encyclopedia of Pharmaceutical Technology, 3rd Ed. Informa Healthcare, New York, USA. Vol (1).

The United States Pharmacopeia USP 37. The National Formulary 32. Washington DC. The United States Pharmacopeia Convention, Inc. 2014

ANEXOS

Diagrama de flujo de los 3 métodos de elaboración de tabletas

Tipos de microencapsulación



Envases equivalentes a frascos utilizados en estudio IST

Tipo de frasco		Tipo de envase	Protección
PET	Con tapa	Blíster de PVC/PVDC 40g/m ²	Media
	Sin tapa	Blíster de PVC	Baja
VIDRIO	Con tapa	Blíster de PVC/PVDC 90g/m ²	Alta

PET: Polietileno Tereftalato

PVC: Cloruro de Polivinilo

PVC/PVDC: Cloruro de Polivinilo, recubierto con Policloruro de Vinilideno



Rotogranulador Diosna, modelo P1-6.

www.diosna.com/uk/pharma-systems/products/mixing-granulating/mixer-granulator-p-1-6.html
(consultado el día 13 de febrero de 2014).



Secador de lecho fluido Diosna, modelo MINI-LAB

www.diosna.com/uk/pharma-systems/products/fluid-bed-processor/mini-lab.html (consultado el día 13 de febrero de 2014).



Mezclador en V

www.chileinox.cl/proyectos.html (consultado el día 13 de febrero del 2014)



Tabletera Manesty B3B

www.exapro.es/comprimidoratableteadora-rotativa-manesty-de-16-estaciones-p40125009/
(consultado el día 13 de febrero de 2014)