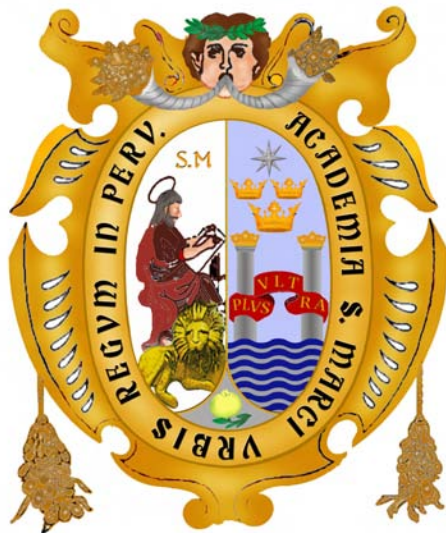


UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA



**DISEÑO Y DESARROLLO DE UNA FORMULACIÓN POR
COMPRESIÓN DIRECTA PARA TABLETAS DE DILTIAZEM
60mg**

TESIS

para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico (A)

AUTORES

Lucía Pamela Molina Rodríguez
Juan Manuel Ramirez Aching

ASESOR

José Jáuregui Maldonado

Lima – Perú
2007

ÍNDICE

Resumen
Summary

I. Introducción
II. Objetivos
III. Marco Teórico

3.1 Preformulación de medicamentos

3.1.1 Factores que influyen en la formulación

3.1.1.1 Especificaciones técnicas
3.1.1.2 Cristalografía y polimorfismo
3.1.1.3 Tamaño y forma de la partícula
3.1.1.4 Propiedades del polvo
3.1.1.5 Solubilidad y permeabilidad
3.1.1.6 Velocidad de disolución intrínseca

3.2 Formulación de medicamentos

3.3 Excipientes

3.4 Estudios de estabilidad

3.5 Disolución

3.6 Diltiazem clorhidrato

3.6.1 Características fisicoquímicas

3.6.2 Farmacocinética

3.6.3 Farmacodinamia

3.6.4 Farmacología y uso

IV. Parte experimental

4.1 Etapa piloto

4.2. Etapa industrial

4.2.1 Equipos y materiales

4.2.2 Procedimiento

4.3 Especificaciones

V. Resultados

VI. Discusión de resultados

VII. Conclusiones

VIII. Recomendaciones

IX. Referencias Bibliográficas

X. Anexos

RESÚMEN

Se desarrolló una preformulación de Clorhidrato de Diltiazem 60mg, en la que se evaluó las propiedades tanto del principio activo como de los posibles excipientes a ser usados. Los comprimidos fueron elaborados mediante el método de compresión directa, considerando durante el proceso propiedades físicas tales como dureza y friabilidad. Se preparó dos ensayos piloto con la misma fórmula cuali-cuantitativa, a ambos se realizaron estudios de estabilidad acelerada en dos empaques primarios cada uno que fue aluminio blister PVC ámbar de 250 micras y PVC/PVdC ámbar de 250/60 micras. De acuerdo a los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad se procedió con la monitorización de la fabricación de los lotes a nivel industrial y el ingreso de uno de ellos para estudios de estabilidad acelerada, para lo cual se decidió usar el empaque primario de mayor conveniencia, aluminio blister PVC ámbar de 250 micras. Así mismo, para demostrar la similitud del comportamiento de nuestra formulación, se utilizó el concepto de los factores de similitud y diferencia respecto de un producto de referencia, en lo que concierne a perfil de disolución. Finalmente, con los resultados obtenidos tanto en el perfil de disolución como de los estudios de estabilidad realizados se determina que la formulación desarrollada para Diltiazem 60mg tabletas, cumple con las especificaciones establecidas en los libros oficiales vigentes

Palabras clave: Clorhidrato de Diltiazem, compresión directa, formulación, estabilidad acelerada.

SUMMARY

A preformulation was developed studying the active ingredient properties and the possible excipients. Tablets were prepared by a direct compression method, considering during the process physical properties such as hardness and friability. Two formulations were developed with the same characteristics, accelerated stability studies were developed for both of the formulations using two different primary packing materials each: amber polyvinyl chloride of 250 micras and amber polyvinylidene chloride of 250/60 micras. According to the results, we carried out the manufacturing and monitoring of three industrial batches, doing stability studies for one of them, using as the primary packing for the industrial batch amber polyvinyl of 250 micras. Therefore, to demonstrate the similarity in the behaviour of our formulation, we used the factors of similitude and difference regarding a reference product, concerning the dissolution profile.

Finally all the results obtained indicate that the developed formulation fulfills the parameters of the current Pharmacopeia.

Key words: Diltiazem hydrochloride, direct compression, formulation, accelerated stability.

I. INTRODUCCIÓN

La formulación de medicamentos plantea una serie de etapas que deben ser realizadas de manera secuencial y cuidadosa para lograr un producto final que cumpla con los datos de entrada bajo los que se diseña un medicamento y las especificaciones de calidad que exigen las normas bajo las que se rige la Industria Farmacéutica.

Salvo contadas excepciones, el principio activo va acompañado de sustancias denominadas excipientes las que cumplen diferentes funciones y nos van a permitir obtener una forma farmacéutica que cumpla los requerimientos de calidad y que permitan obtener características tales, de modo que la formulación pueda ser reproducida en un proceso de fabricación asequible de acuerdo a los recursos con los que cuenta un laboratorio. No debemos dejar de tomar en cuenta el proceso de acondicionamiento; el tipo de material de empaque elegido es de suma importancia, ya que es el que va a contribuir para que el medicamento pueda mantener sus características de calidad durante todo el periodo de vigencia. Bajo este contexto el procedimiento por el cual aseguramos que nuestra forma farmacéutica, una vez puesta en el mercado, mantenga sus características de calidad son los estudios de estabilidad; estudios que bajo protocolos ya establecidos nos proporcionarán información crítica para predecir el comportamiento del mismo durante su tiempo útil de comercialización.

Así mismo la disolución in Vitro ha sido reconocida como un parámetro importante en la evaluación de medicamentos debido a su relación con la biodisponibilidad de una droga. Más aún mediante la comparación del perfil de disolución podemos establecer la bioequivalencia entre dos formas farmacéuticas, y podemos predecir, en algunos casos, la biodisponibilidad de un fármaco.

II. OBJETIVOS

Objetivo general

Obtener una formulación para una forma farmacéutica correspondiente a tabletas de Diltiazem 60mg por compresión directa, que cumpla especificaciones de acuerdo a USP 29.

Objetivos específicos

- Realizar las operaciones correspondientes al diseño y preformulación por compresión directa para una tableta de Diltiazem 60mg.
- Preparación de lotes pilotos de Diltiazem 60mg tabletas por compresión directa.
- Realizar estudios de estabilidad acelerada de los lotes pilotos de Diltiazem 60mg.
- Fabricación de lotes industriales de tabletas de Diltiazem 60mg
- Realizar estudios de estabilidad acelerada de un lote industrial de Diltiazem 60mg.

III. MARCO TEÓRICO

3.1. PREFORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS

Todos conocemos que en una formulación medicamentosa el principio activo es el responsable de ejercer la acción terapéutica, sin embargo el principio activo, en la mayoría de los casos, debe estar acompañado con otras entidades químicas, denominadas excipientes, para obtener una forma farmacéutica adecuada que sea capaz de satisfacer los criterios de aceptación por parte del paciente, que mantenga la estabilidad física y química y por último, pero no menos importante, capaz de ser producida y reproducida a escala industrial de manera que se obtenga un medicamento seguro y eficaz.

El objetivo de los estudios de pre-formulación es desarrollar una serie de informaciones con respecto al principio activo de manera que nos sirva de parámetro para que el diseño de la formulación pueda ser desarrollado (1).

3.1.1. FACTORES QUE INFLUYEN EN LA PREFORMULACIÓN

De manera general, los factores que debemos tomar en cuenta para el desarrollo de una forma farmacéutica sólida son los siguientes:

3.1.1.1. ESPECIFICACIONES TÉCNICAS

Son aquellas que nos van a asegurar que tanto el principio activo como los excipientes a emplear cumplan ciertos criterios de aceptación mediante los cuales calificamos la calidad de los insumos. Las especificaciones y metodología para realizar los análisis se encuentran en las monografías de las sustancias listadas en libros oficiales; sin embargo, en algunos casos debemos establecer las especificaciones (por ejemplo en granulometría), desarrollar y validar la metodología analítica necesaria para poder evaluarlos. Una de las especificaciones críticas que debemos considerar en la pre-formulación es la

presencia de impurezas, la existencia de éstas pueden afectar significativamente la estabilidad de la formulación a lo largo del tiempo (2, 3, 4).

3.1.1.2. CRISTALOGRAFÍA Y POLIMORFISMO

Los principios activos pueden existir en más de una forma polimórfica (3). Las formas polimórficas son el resultado de ciertas condiciones en el proceso de síntesis del principio activo, si bien es cierto químicamente los cristales son idénticos, las diferentes formas polimórficas de un principio activo conducen a diferentes propiedades físicas que van a tener influencia directa en la formulación; pudiendo originar diferencias en la solubilidad (afecta la velocidad de disolución y la biodisponibilidad), estabilidad del estado sólido (afecta el contenido), características de deformación (afecta la compactibilidad) y en el tamaño y forma de la partícula (afectando la densidad del polvo y fluidez) (2).

3.1.1.3. TAMAÑO Y FORMA DE LA PARTÍCULA

Es una especificación que no aparece en los libros oficiales pero debe ser establecida durante el proceso de preformulación. Es una característica crítica sobretodo si vamos a emplear un proceso de compresión directa, ya que diferencias en el tamaño y forma de partículas entre diferentes lotes que contengan el mismo principio activo pueden originar comportamientos diferentes en la compactibilidad y fluidez de nuestra mezcla de polvos, pudiendo incluso originar fenómenos de “demezclado” (2).

Este aspecto debe ser tomado en cuenta antes de establecer un procedimiento por compresión directa, un tamaño de partícula demasiado pequeño, casi pulverulento, podría ocasionar fenómenos electrostáticos lo que nos dará un flujo muy pobre imposibilitando el tableteado (1). Así mismo un tamaño de cristal muy pequeño es más susceptible a sufrir degradaciones por acción del calor, luz, humedad e incluso por interacción por algún excipiente (2).

Si consideramos al principio activo; este parámetro es crítico para drogas escasamente solubles en agua o aquellas que son ácidos libres con escasa

solubilidad a pH ácido. Estos tipos de principios activos son capaces de exhibir una absorción limitada por la velocidad de disolución, y si la disolución no es lo suficientemente rápida no se logrará una concentración terapéutica adecuada en los fluidos corporales (2). Una de las maneras de mejorar la solubilidad de las drogas es mediante la disminución del tamaño de partícula, lo que originará a su vez una mayor superficie de contacto.

3.1.1.4. PROPIEDADES DEL POLVO

Es un aspecto fundamental para determinar los procesos adecuados en la obtención de una buena formulación, abarca diferentes aspectos:

A. Densidad del polvo

Esta propiedad nos permite predecir el tamaño y características de la forma farmacéutica cuando hablamos de comprimidos y cápsulas, estableciendo el proceso y equipos necesarios para su fabricación (2).

B. Compactabilidad

Esta propiedad en tabletas de baja dosificación no es crítica, ya que una baja compactabilidad del principio activo se puede compensar con las propiedades de los excipientes. Se pueden emplear tableteadoras o simuladores de compactación para evaluar la fuerza mecánica del compactado y la fuerza empleada para formar la tableta, midiendo la capacidad de nuestra mezcla de polvos para formar un compactado. Las mediciones que nos permiten evaluar la compactabilidad son la dureza y la friabilidad, las cuales deben ser controladas periódicamente durante el proceso de tableteado (2).

C. Fluidez

La mezcla de polvos debe tener una buena fluidez para asegurar el llenado de las matrices de manera constante, obteniéndose comprimidos con pesos uniformes (5). La fluidez puede ser medida mediante parámetros como el

ángulo de reposo, velocidad de flujo, mínimo diámetro de orificio, celdas de flujo y observando la fluidez de la mezcla de polvos durante el proceso de tableado (2).

3.1.1.5. SOLUBILIDAD Y PERMEABILIDAD

La absorción de una droga generalmente está ligada a la velocidad en la que ésta se disuelve en los fluidos gastrointestinales, sin embargo este parámetro está ligado a su vez, a la dosificación, es así que drogas poco solubles presentes a dosis bajas pueden ser absorbidas en el tracto gastrointestinal (2). Los requerimientos de bioequivalencia establecidos por la FDA (Food and Drug Administration) define a la baja solubilidad como menor de 5mg / mL en agua, y una velocidad de disolución baja es considerada menor de 50% en 30 minutos. Por otra parte una droga de elevada solubilidad es aquella que a la máxima dosis humana es soluble en 250mL (o menos) de agua en todo el rango de pH fisiológico (1 – 7,5) a 37°C. De lo anterior se ha establecido como norma general que los compuestos cuya solubilidad en agua es mayor a 1% w/v no tendrían problemas relacionados a la disolución (1, 2, 6). (Ver cuadro N° 1)

La probabilidad de tener problemas en la bioequivalencia de una droga ha conducido a algunos autores a crear una clasificación de las drogas de acuerdo a la dosis, un volumen de solubilidad de la misma y a su permeabilidad (6).

CUADRO N°1

Sistema de clasificación biofarmacéutica de las drogas de acuerdo a su solubilidad
Fuente: Guidance for Industry: Dissolution testing or immediate release solid oral dosage forms.
U.S. FDA, Agosto 1997. pp 2

CLASIFICACIÓN	CARACTERÍSTICAS
CLASE I	Alta solubilidad y alta permeabilidad
CLASE II	Baja solubilidad y alta permeabilidad
CLASE III	Alta solubilidad y baja permeabilidad
CLASE IV	Baja solubilidad y baja permeabilidad

Esta clasificación permite prever el riesgo de problemas de biodisponibilidad, se espera que las drogas de Clase I no presenten mayores problemas; las de Clase II es probable que tengan problemas de absorción limitada por la velocidad de disolución; las de la Clase III pueden tener problemas de absorción limitada por la permeabilidad y las de la Clase IV normalmente presentarán problemas de biodisponibilidad.

3.1.1.6. VELOCIDAD DE DISOLUCIÓN INTRÍNSECA

La velocidad de disolución intrínseca (IDR por sus siglas en inglés) es independiente de la formulación y mide la solubilidad inherente al principio activo en el medio de disolución, permite establecer similitudes o diferencias de muestras de principios activos derivadas de diferente fuente (proveedor o proceso de síntesis). La IDR es un factor clave para predecir la biodisponibilidad de un principio activo. Se ha establecido que si la IDR de un principio activo es mayor o igual a $1\text{mg}/\text{min}/\text{cm}^2$, entonces la disolución del mismo no será un paso limitante para la absorción, en caso contrario si lo será (2).

3.2. FORMULACIÓN DE MEDICAMENTOS

Con los datos obtenidos en los estudios de pre-formulación, se diseña la formulación y los procesos a seguir para la obtención de la forma farmacéutica. Uno de los requisitos que determinaran el tipo de proceso a emplear es la dosis. En el caso que la forma farmacéutica requerida sea tabletas, a dosis relativamente bajas de principio activo pueden ser fabricadas mediante la compresión directa, a dosis mayores pueden ser fabricados mediante la granulación, ya sea seca o húmeda. De la elección del proceso dependerá la elección de los excipientes adecuados para elaborar la formulación (1). Para fines de este trabajo nos enfocaremos exclusivamente en el proceso de compresión directa.

3.2.1 COMPRESIÓN DIRECTA

La compresión directa es el proceso ideal para la obtención de comprimidos por su simplicidad y por el bajo costo que origina. Se ha estimado que en la actualidad más de la mitad de los comprimidos que se fabrican en el mundo se hacen por esta técnica (7). En general es un proceso de pocos pasos y se define como el proceso de obtención de comprimidos que involucra la mezcla de insumos (principio(s) activo(s) y excipientes) sin un tratamiento previo (2, 5). Se debe considerar que el componente mayoritario en una formulación debe poseer un grado necesario de fluidez y compactabilidad. Una buena propiedad de compactación en la forma seca está determinada por la unión de superficies ásperas y porosas aunadas a mecanismos de enlaces por fuerzas de Van der Waals y/o enlaces hidrofílicos que agrupan al principio activo con los excipientes (2).

3.2.1.1 VENTAJAS Y DESVENTAJAS DE LA COMPRESIÓN DIRECTA

VENTAJAS

- El proceso de compresión directa puede ofrecer un gran ahorro de energía, áreas, equipos y materiales.
- La simplicidad del proceso hace que las validaciones de fabricaciones que involucran esta técnica sean sencillas.
- Es ideal para principios activos sensibles a la humedad y al calor.
- Se obtienen comprimidos con mayor estabilidad física, existe menor variación en la dureza y porosidad.
- La extracción de la droga en el proceso de análisis es más sencilla ya que el principio activo no está ligado a otro compuesto.
- Hay una mejor desintegración de las tabletas (2, 5, 7).

DESVENTAJAS

- Es difícil aplicar esta técnica para medicamentos de alta dosis.
- Normalmente los costos de los insumos son mayores a los empleados en otros procesos.
- En la compresión directa las partículas originales aún se encuentran presentes existiendo el riesgo de que estas puedan segregarse después de la mezcla antes de ser comprimida.
- Formación de polvo, que si no es controlado puede complicar el proceso de tableteado.
- Es más sensible al demezclado y al efecto de los lubricantes.
- Las propiedades físicas y especificaciones funcionales son críticas.
- Las propiedades de los insumos deben ser definidas y controladas cuidadosamente (2, 5, 7).

3.3 EXCIPIENTES

Excipiente es cualquier sustancia diferente al principio activo que ha sido evaluado apropiadamente, que es incluido en una formulación como auxiliar del proceso del sistema durante la manufactura, así mismo soporta, protege o incrementa la estabilidad y biodisponibilidad del medicamento (2). De esta definición concluimos que un excipiente puede tener diferentes funciones.

En los años 1962 y 1964 fueron introducidos al mercado dos insumos que fueron diseñados específicamente para actuar como diluyentes: Lactosa modificada (Spray– dried) y Celulosa microcristalina. Se puede decir que estas sustancias iniciaron la revolución de la compresión directa (2). En el cuadro N° 2 podemos ver las funciones de algunos excipientes usados en la fabricación de tabletas.

CUADRO N° 2

Resumen de los tipos y funciones de excipientes empleados en tabletas

TIPO DE EXCIPIENTE	FUNCIÓN	EJEMPLOS
Diluyente	Actúa como un material de relleno	Azúcares: Lactosa, manitol, sorbitol, sacarosa Sales inorgánicas: Sales de calcio Polisacáridos: Principalmente celulosas
Aglutinantes y adhesivos	Ayuda a mantener unidas las partículas	Povidona K30, copolividona
Deslizantes	Mejora el flujo de la mezcla de polvos desde el alimentador a la matriz	Dióxido de silicio coloidal, talco, estearato de magnesio
Desintegrantes	Facilita la ruptura de la tableta en el tracto gastrointestinal	Almidón y sus derivados, gomas, tensioactivos, alginatos, celulosa microcristalina
Lubricantes	Reduce la fricción entre la mezcla de polvos y las paredes de la matriz en la compresión y en la eyección del comprimido	Insolubles en agua: Estearatos metálicos, ácido esteárico, talco Solubles en agua: Lauril sulfato de sodio, polietilenglicoles.
Antiadherentes	Minimiza el pegado a los punzones	Talco, almidón de maíz, estearatos metálicos, lauril sulfato de sodio
Colorantes	Para diferenciar los productos	Pigmentos naturales, colorantes sintéticos
Saborizantes y Edulcorantes	Para mejorar el sabor de tabletas masticables	Naturales: Sorbitol, manitol Artificiales: Sacarina sódica, sucralosa, aspartame

De acuerdo a su funcionalidad los excipientes generalmente empleados en la compresión directa son: diluyentes, desintegrantes, deslizantes y lubricantes.

3.3.1 DILUYENTES

En la actualidad existe una amplia gama de sustancias que cumplen esta finalidad, de manera general son excipientes que han sido modificados para mejorar propiedades de fluidez y compactabilidad, necesarias para el proceso de compresión directa (2, 5). En el mercado existen diferentes marcas de un

mismo compuesto, las propiedades de los diferentes materiales deben ser químicamente similares sino totalmente idénticas, en especial si existen estándares en las farmacopeas para la identidad y pureza, sin embargo en estos casos puede existir un comportamiento físico diferente que influirá en el proceso de tableteado. En el cuadro N° 3 podemos ver algunos de los diluyentes más usados.

Una de las dificultades que enfrenta la formulación de tabletas es la falta de pruebas significativas para evaluar a los excipientes, es por ello la necesidad de realizar las pruebas de uso. Se ha sugerido algunas pruebas funcionales, que son pruebas físicas (ángulo de reposo, tamaño de partícula, entre otras).

CUADRO N° 3

Diluyentes empleados en compresión directa

DILUYENTE	NOMBRE COMERCIAL	COMENTARIOS
Almidón pregelatinizado	Starch 1500®	Desintegrante
Celulosa microcristalina	Avicel®; Emcocel®; Vivacel®; Microcel®	Alta compresibilidad, baja densidad de bulk, actúa también como desintegrante
Celulosa pulverizada	Elcema® solka Floc®	Celulosa procesada y purificada
Dextratos	Emdex®	Se emplea en tabletas masticables
Fosfato de Calcio dibásico	Emcompress®; Di- Tab®	Buena fluidez, alta densidad, insoluble en agua
Lactosa anhidra	Pharmatose®; Lactosa Super Tab® anhidra	Buena fluidez; soluble en agua
Lactosa Spray-dried	Super Tab®; Fast flo®; Zeparox®; Pharmatose®	Buena fluidez; soluble en agua
Mezcla coprocesada de Lactosa y celulosa	Cellactose®	Es un coprocesado Spray dried de lactosa cristalina monohidratada y celulosa en polvo
Maltodextrina	Lycatab® ; Maltrin®	Poco soluble en agua, ligero efecto lubricante
Manitol	Pearlitol®	Soluble en agua; calor de disolución negativo.
Sorbitol	Neosorb®	Se emplea en tabletas masticables
Coprecipitado de Sacarosa-Maltodextrina	Dipac®; Des-Tab®	Buena fluidez; sensible a la humedad

3.3.2 DESINTEGRANTES

Los agentes desintegrantes son sustancias empleadas comúnmente en las formulaciones de formas farmacéuticas sólidas (comprimidos y cápsulas) para promover la penetración de la humedad y hacer que la matriz de la forma farmacéutica se disperse en los fluidos de disolución. Una forma farmacéutica sólida de vía oral debe dispersarse, de manera ideal, en sus partículas primarias. Tradicionalmente se ha empleado el almidón (5), sin embargo no es el desintegrante ideal, ya que debe usarse a concentraciones de más de 5%, lo que afectaría la compactabilidad. Se han desarrollado una nueva clase de estos compuestos, llamados súper desintegrantes,; estos empleándose a menores concentraciones poseen un mejor efecto desintegrante sin afectar la compactabilidad de nuestra mezcla de polvos (2, 5). En el cuadro N° 4 podemos ver algunos de los desintegrantes más usados.

Los mecanismos de la desintegración propuestos en el pasado incluían la incorporación de agua, hinchamiento, recuperación de la deformación, repulsión y calor de humectación. Sin embargo el complejo comportamiento de los desintegrantes no se debe a un mecanismo de acción único. En la actualidad existe la tendencia que para que ocurra la desintegración se genera una “Fuerza o Presión desintegrante” (2).

Muchos de los mecanismos propuestos anteriormente pueden originar esta fuerza que se genera por un mecanismo de interfase entre las partículas y mecanismos de difusión, se piensa que ambos fenómenos ocurren simultáneamente el grado de dependencia de la desintegración por cada sistema puede variar (2).

CUADRO N° 4

Desintegrantes empleados comúnmente

DESINTEGRANTE	EJEMPLO	COMENTARIO
Almidón	El más empleado es el derivado de maíz	También existen el de trigo, papa y arroz. Se emplea a una concentración de 5 – 10%
Almidón pregelatinizado	Starch 1500®	Se emplea a una concentración de 8 – 12%
Celulosa microcristalina	Avicel®; Emcocel®; Vivacel®; Microcel®	Actúa como desintegrante a concentraciones de 5 - 20%
Croscarmelosa sódica	Ac-Di-Sol®	Se usa a concentraciones de 2 – 4%
Crospovidona NF	Kollidon CL®; Poliplasdone®	Se usa en concentraciones de 2- 5 %
Sodio Almidón Glicolato	Primojel®; Explotab®	Se usa en concentraciones de 2 – 8 %

3.3.3. DESLIZANTES

Son excipientes empleados para mejorar el flujo de una mezcla de polvos, también denominados agentes anti-caking (5). El deslizante empleado comúnmente es el dióxido de silicio coloidal, que tiene un tamaño de partícula promedio de 20 nm (2). Actúa rellenando imperfecciones de la superficie en la mezcla de polvos, originando estructuras más esféricas y minimizando la fricción entre partículas. El dióxido de silicio tiene la ventaja, que además actúa como secuestrante de la humedad; el agua residual es unida al dióxido de silicio coloidal originando un ambiente más seco para el resto de componentes de la formulación (2).

CUADRO N° 5

Deslizantes empleados comúnmente

DESLIZANTE	CONCENTRACIÓN USUAL (%)
Dióxido de silicio coloidal	0,2 – 0,5
Estearatos metálicos (Magnesio y Calcio)	0,2 – 0,5
Talco	0,2 – 0,5

3.3.4. LUBRICANTES

La principal función de un lubricante es evitar el pegado de la tableta a las superficies metálicas de la tableteadora (punzones y matrices) (5, 14), durante el proceso del tableado. El lubricante es una sustancia que se deforma fácilmente cuando es presionado entre dos superficies, por lo que cuando se interpone entre la tableta y la pared de la matriz del punzón, forma una película fácilmente deformable (8). Una inadecuada lubricación es reconocida por marcas verticales en los lados de la tableta o en la superficie de la misma.

Para que el lubricante ejerza una acción efectiva debe dispersarse sobre la superficie de las partículas, mientras esta capa sea más continua, mejor ejercerá su acción (2, 8). Uno de los aspectos a tener en cuenta para el uso de los lubricantes es su naturaleza hidrófoba, la que ocasiona problemas en la disolución de la tableta; las propiedades hidrófobas y los problemas que de ella se derivan pueden ser contrarrestadas, en parte, con la inclusión de lauril sulfato de sodio como humectante (2).

Otro aspecto negativo es que al entrar en contacto las capas hidrocarbonadas se reduce la unión interparticular, originando problemas de disminución de la dureza en la tableta (2). El proceso de mezclado es crítico, debiendo establecerse adecuadamente el tiempo del mismo y el tipo de mezclador de acuerdo al tamaño del lote. Se ha establecido que un tiempo suficiente para la mezcla con el lubricante es de 2 – 5 minutos.

El lubricante más empleado es el Estearato de magnesio. Se cree que su actividad se debe a la adhesión de la porción metálica polar en su molécula a la superficie de las partículas del polvo. Como consecuencia la porción hidrocarbonada de la molécula se orienta de manera más alejada a la superficie, formándose una capa no polar adyacente a las partículas de polvo o a las superficies metálicas (2).

Es recomendable también el uso de una combinación de lubricantes si existieran problemas de lubricación que no puedan ser resueltos con el empleo de uno solo (2).

CUADRO N°6

Lubricantes empleados comúnmente

LUBRICANTE	CONCENTRACIÓN USUAL (%)
Aceite Mineral	1,0 – 3,0
Aceite vegetal hidrogenado	2,0 – 5,0
Acido esteárico	1,0 – 4,0
Estearatos metálicos (Magnesio y Calcio)	0,2 – 2,0
Polietilenglicoles	2,0 – 5,0
Sodio estearil fumarato	0,5 – 2,0
Talco	1,0 – 5,0

3.3.5 COLORANTES

El empleo de colorantes en una formulación se sustenta en la necesidad de identificar una forma farmacéutica durante la fabricación, distribución y consumo. Si bien es cierto en un inicio los colorantes fueron de origen animal o vegetal, posteriormente se incorporan los colorantes sintéticos. Fueron empleados de manera indiscriminada, hasta que en el año 1938 se elabora la “Federal Food, Drug, and Cosmetic (FD&C) Act “, en la cual la FDA incluye las designaciones para los colores: FD&C (para su uso en drogas, cosméticos y alimentos); D&C (para su uso en drogas y cosméticos) y “Ext. D&C” (para su uso en drogas y cosméticos de uso externo solamente) (2). En la actualidad se realizan estudios toxicológicos de rutina por los organismos de salud internacionales (OMS, FDA, CE), dirigidos a determinar la seguridad en el empleo de colorantes (9). Los colorantes FD&C pueden ser: colorantes propiamente dichos o lacas.

Los colorantes se caracterizan por ser hidrosolubles, derivan de compuestos petroquímicos y otras fuentes, son inestables ante factores como la luz,

microorganismos, trazas de metales, agentes reductores u oxidantes y temperaturas altas. Las lacas con denominación FD&C son las alumínicas, se fabrican mediante la adsorción a una sal de aluminio y un colorante FD&C en una base de hidrato de aluminio (2, 9). Los atributos más importantes son el tono (influenciada por la cantidad de colorante adsorbida en el hidrato de aluminio) y el tamaño de partícula que influencia en el poder de coloración, a partículas pequeñas se tendrá mayor área de superficie y por lo tanto podrán reflejar mayor cantidad de color (2).

CUADRO N°7

Colorantes empleados comúnmente

TIPO	NOMBRE COMÚN	COLOR INDEX	NUMERO CAS
Azul FD&C 1	Azul brillante FCF	42090	[2650-18-2]
Azul FD&C 2	Indigotina	73015	[860-22-0]
Rojo FD&C 3	Eritrosina	45430	[16423-68-0]
Rojo FD&C 40	Rojo de alura AC	16035	[25956-17-6]
Amarillo FD&C 5	Tartrazina	19140	[1934-21-0]
Amarillo FD&C 6	Amarillo ocaso FCF	15985	[2783-94-0]
Amarillo D&C 10	Amarillo de Quinolina WS	47005	[8004-92-0]

3.3.6 RETARDANTES DE LA DISOLUCIÓN

Las características fármaco técnicas de una forma farmacéutica están relacionadas directamente con la biodisponibilidad de la droga, en algunos casos es necesario que exista una liberación modificada con respecto a la disolución del principio activo. Entre los excipientes que nos ayudan a lograr esto encontramos aquellos que permiten alterar las características de disolución de un principio activo y son los llamados retardantes de la disolución. El empleo de retardantes en el proceso de compresión directa es una de las aproximaciones más sencillas para lograr una liberación modificada (10). Se

han empleado una gran cantidad de polímeros como agentes retardantes, cada uno de ellos presenta un mecanismo de acción diferente para lograr este fin.

Los polímeros que forman matrices insolubles constituyen la primera categoría de los agentes retardantes y se les conoce como agentes retardantes plásticos (11). El paso limitante de su acción lo constituye el ingreso de agua a la matriz (12). La segunda clase esta constituida por los compuestos hidrófobos, materiales cerosos que son potencialmente erosionables y controlan la liberación de la droga mediante la formación de poros por donde difunde la droga (11, 12). El tercer grupo lo constituyen los compuestos hidrofílicos, estos excipientes al ser expuestos a un medio acuoso, no se desintegran y forman, luego de hidratarse, una barrera superficial viscosa que controla la liberación de la droga y el ingreso de agua al interior del sistema matricial (10, 11).

CUADRO N° 8

Retardantes de la disolución empleados comúnmente

MATRICES INERTES	
Etilcelulosa , Cloruro de Polivinilio , Copolímeros acrílicos, Copolímeros de acetato, Poliamida	
MATRICES HIDRÓFOBAS	
Glicéridos	Mono, Di y triésteres
Glicéridos mixtos	Precirol
Ácidos y alcoholes grasos	Acido esteárico, ácido palmítico, Alcohol cetílico , Alcohol estearílico
Aceites hidrogenados	Aceite de ricino hidrogenado
Ceras	Cera blanca , cera carnauba
MATRICES HIDROFÍLICAS	
Derivados celulósicos	Metilcelulosa, Hidroxietilcelulosa, Carboximetil celulosa sódica, Hidroxipropilmetil celulosa
Polisacáridos no celulósicos	Galactomananos, Alginatos, Agar-agar,.
Polímeros del ácido acrílico	Carbomer

3.4 ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

La administración de un medicamento no ocurre inmediatamente después de su desarrollo, primero deben realizarse los estudios de estabilidad correspondientes que nos asegurarán la eficacia terapéutica de los mismos. Tanto la ICH (Internacional Conference on Harmonization) como la WHO (World Health Organization) han desarrollado parámetros para detectar la degradación ocurrida en las sustancias menos estables (13, 16).

La estabilidad de un medicamento entonces, se refiere a la capacidad que debe tener, en un tiempo determinado, para mantenerse con las mismas características y propiedades con las que contaba al ser fabricado (14, 15).

El objetivo de los estudios de estabilidad es establecer el tiempo de vida de almacenamiento de un producto, las condiciones de almacenamiento del mismo (indicadas en el material de empaque) y el material de empaque a emplear. Estos se realizan mediante el estudio preliminar de lotes piloto que serán fabricados y acondicionados bajo circunstancias similares a los futuros lotes industriales, así mismo es recomendable hacer el mismo seguimiento de estabilidad a los lotes industriales ya fabricados (13, 16).

Dentro de los factores que afectan la estabilidad de las formulaciones tenemos:

1. **Aire:** ocurren reacciones de degradación por oxidación, degradación de aromas, enranciamiento de grasas, decoloraciones o apariciones de color, contaminación microbiana.
2. **Humedad:** pueden producirse reacciones de hidrólisis, degradación de productos higroscópicos, apelmazamiento de la mezcla de polvos, incremento de humedad de la forma farmacéutica favoreciendo el crecimiento microbiano.
3. **Luz:** cataliza reacciones de oxidación debido a la formación de radicales libres, decoloración.
4. **Temperatura:** una alta temperatura ocasiona catálisis de diversas reacciones, sublimación, deshidratación de cápsulas, concentración de

líquidos, evaporación. Por otro lado temperaturas bajas pueden ocasionar recristalización, solidificación y ruptura del empaque de acondicionado.

5. **Microorganismos:** si hay presencia de éstos tendremos contaminación microbiana del producto.
6. **Humano:** puede ocasionar contaminación microbiana y/o cruzada por una mala manipulación (15).

3.4.1 CLASES DE ESTUDIOS DE ESTABILIDAD

Los estudios de estabilidad se llevan a cabo tanto a diferentes intervalos de tiempo como a diferentes condiciones de humedad y temperatura, esto para determinar las condiciones de almacenamiento de cada producto. Por ello se han establecido básicamente tres tipos de condiciones (Ver cuadro N° 9) (16).

3.4.1.1 LARGO PLAZO

En este estudio el tiempo de almacenamiento debe ser de mínimo 12 meses y debe continuar aproximadamente hasta que se estime es necesario un reanálisis (16). Para los estudios de estabilidad a largo plazo la frecuencia de los análisis debe ser la suficiente para establecer el perfil de estabilidad del producto, se recomienda que sea cada 12 meses. Las condiciones para este tipo de estudios de estabilidad son a una temperatura de 25°C +/- 2°C y humedad relativa de 60% +/- 5%. (15, 16)

3.4.1.2. INTERMEDIA

Para estos estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de un mínimo de cuatro veces en el período que dure el estudio, que es de 12 meses, incluyendo tiempo cero (15, 16).

3.4.1.3. ACELERADA

Los productos farmacéuticos van a sufrir deterioro durante su distribución y almacenamiento, especialmente aquellos que se encuentran en climas cálidos y húmedos. Para este tipo de estudios la frecuencia de los análisis recomendada es de mínimo tres veces en el período que dure el estudio, que es de 6 meses, incluyendo a tiempo cero. Si ocurre un cambio significativo en los estudios de estabilidad acelerada, se debe continuar con un estudio en condiciones intermedias (15, 16).

CUADRO N ° 9

Condiciones de almacenamiento para estudios de estabilidad

Fuente: Stability testing of New Drug substances and products Q1A (R2), ICH, Febrero 2003. pp 3

ESTUDIO	CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO	TIEMPO MÍNIMO DE RECOLECCIÓN DE DATOS
Largo plazo	25°C +/- 2°C / 60% HR +/- 5% *	12 meses
Intermedia	30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5% **	6 meses
Acelerada	40°C +/- 2°C / 75% HR +/- 5%	6 meses

* el analista puede optar por realizar el estudio a 30°C +/- 2°C / 65% HR +/- 5%

** en caso de usar la segunda opción para largo plazo ya no realiza a intermedia.

3.4.2 ZONAS CLIMÁTICAS

La mayoría de los cambios que ocurren en la estabilidad de un medicamento se producen en la etapa de almacenamiento y transporte, ya que a veces no se cumplen las condiciones de conservación especificadas por el fabricante. Las condiciones en las que debe ser almacenado un medicamento en una determinada zona varían de acuerdo al clima local, se han establecido cuatro zonas climáticas en todo el mundo (14, 15).

CUADRO N° 10

Zonas climáticas

Fuente: Stability testing of active substances and pharmaceutical products, WHO, Octubre 2006. pp 18

ZONA CLIMÁTICA	TIPO DE CLIMA	TEMPERATURA MEDIA (°C)	HUMEDAD RELATIVA (%)
I	Templado	21	45
II	Subtropical (mediterráneo)	25	60
III	Cálido, seco	30	35
IV	Cálido, húmedo	30	70

3.5 DISOLUCIÓN

La absorción de una droga a partir de una administración sólida oral depende de la liberación del principio activo, de la disolución y de la permeabilidad a través del tracto gastrointestinal (17). Es así que la disolución in vitro se considera una guía para el desarrollo de nuevas formulaciones asegurando la calidad del producto final (18). Entonces por definición la disolución viene a ser el proceso por el cual una sustancia química se disuelve en un determinado solvente. Las disoluciones son dispersiones moleculares constituidas por dos o más componentes que forman un sistema homogéneo de una sola fase. En el sistema más simple (dos componentes), el disolvente se encuentra en mayor proporción y el soluto en menor proporción (17, 19).

3.5.1 FACTORES QUE AFECTAN LA DISOLUCIÓN

3.5.1.1 FACTORES DEPENDIENTES DEL MEDIO

A. Temperatura

De suma importancia para las preparaciones líquidas. De manera general a mayor temperatura se incrementa la solubilidad, ya que la entalpía de disolución es endotérmica necesiéndose un aporte de calor para disolver el compuesto. Existen algunas excepciones, y se dan en los casos en el que el proceso de disolución es exotérmico (7).

B. Naturaleza y polaridad del medio

La constante dieléctrica es una medida de la polaridad del medio y se relaciona con la capacidad del disolvente para separar iones del soluto de carga opuesta. La solubilidad de compuestos iónicos es mayor en medios de constante dieléctrica alta (7).

C. pH

La mayoría de principios activos son electrolitos débiles y en solución acuosa coexisten en equilibrio especies disociadas y no disociadas. El grado de ionización de un electrolito influye notablemente en la solubilidad en medio acuoso ya que la parte ionizada es más soluble en este líquido (7).

3.5.1.2 FACTORES DEPENDIENTES DE PRINCIPIO ACTIVO

A. Polimorfismo

Se define el polimorfismo como la propiedad de un sólido de presentarse en distintos tipos de estado cristalino. Un principio activo cristalino es menos soluble que uno amorfo, debido a que es necesaria mayor energía para fundir un cristal. Un gran número de principios activos exhiben polimorfismo, sin embargo solo una de las formas polimórficas es la más estable (7).

B. Grado de cristalización

Los principios activos pueden presentar cristalización parcial, es decir se presentan como una mezcla de formas cristalinas y no cristalinas. Durante algunas operaciones (granulación, trituración,) se pueden producir sólidos parcialmente amorfos que pueden originar recristalizaciones durante el almacenamiento. La obtención de formas amorfas en general es ventajosa para los principios activos poco solubles en agua, ya que su solubilidad y biodisponibilidad son superiores a las formas cristalinas (7).

C. Hidratos

El sólido cristalino puede contener molécula de agua por simple absorción pasando a ser parte integrante del cristal, la formación de hidratos también es conocida como pseudopolimorfismo. Este fenómeno afecta las propiedades físicas del sólido del mismo modo que el polimorfismo, es decir modificando la solubilidad. De manera general los hidratos son menos solubles que el principio activo anhidro (7,18).

3.5.2 INTERACCIONES EN LA DISOLUCIÓN

Estas interacciones se producen en la etapa de mezcla de solutos y son responsables de los efectos endotérmicos o exotérmicos, así como cambios de entropía favorables o desfavorables de cuyo resultado depende el incremento o disminución de la solubilidad. Las moléculas no polares (la mayoría de principios activos) interaccionan mediante las fuerzas de dispersión de London. Las interacciones soluto-soluto o solvente – solvente tienden a disminuir la solubilidad, ya que interfieren con el proceso de solvatación del principio activo, mientras que las soluto – solvente la incrementan (1).

3.5.3. TEST DE DISOLUCIÓN

El test de disolución es un método que evalúa, de manera indirecta, la disponibilidad fisiológica y es dependiente de la solubilidad de la droga. El criterio de aceptación para el test de disolución depende de 03 stages, siendo éste específico para cada principio activo y está definido como Q para cada uno de ellos, donde Q es la cantidad disuelta de principio activo que es específica para cada uno de los mismos (18, 19, 20).

CUADRO N° 11

Criterios de aceptación para el test de disolución

Fuente: Statistical properties of the dissolution test of USP, Dissolution Technologies, Agosto 2004. pp 1

STAGE	NÚMERO DE UNIDADES	CRITERIO DE ACEPTACIÓN
S ₁	6	Ninguna unidad es menor que Q* + 5%
S ₂	6	El promedio de 12 muestras (S ₁ +S ₂) es mayor que Q y ninguna unidad es menor que Q-15%
S ₃	12	El promedio de 24 muestras (S ₁ +S ₂ +S ₃) es mayor que Q, no más de 2 unidades son menores que Q-15% y ninguna unidad es menor que Q-25%
Q* es la cantidad de principio activo disuelta especificada en cada monografía, expresada como porcentaje del contenido expresado.		

3.5.3.1 EQUIPO DE DISOLUCIÓN

El equipo utilizado para realizar esta prueba se llama Disolutor. Este equipo cuenta con diferentes partes, de las cuales las más importantes son:

A. Aparato

El equipo de disolución cuenta con un vástago donde, al final del mismo se inserta una extensión que se cambia de acuerdo a la necesidad según la forma farmacéutica del producto a analizar. Esta extensión se denomina aparato, la actual farmacopea acepta hasta cuatro tipos de aparatos, de los cuales en el presente estudio se utilizó el de paletas, que corresponde al aparato 2.

B. Vaso

El vaso es de vidrio u otro material inerte y transparente. El material no debe absorber o reaccionar con la muestra a ser analizada, debe ser cilíndrico con una terminación semiesférica en el fondo. En el vaso se deposita tanto la muestra como el medio de disolución y de este mismo se toma la muestra finalizado el tiempo de disolución, cada equipo de disolución cuenta con 6 vasos por lo que el número de muestras a analizar por cada test corresponde a 6 (19).

3.5.3.2 CONDICIONES DEL TEST DE DISOLUCIÓN

A. Velocidad de rotación

La velocidad de rotación del aparato se encuentra determinada según lo que se indica en la monografía individual del producto y se mide en revoluciones por minuto (rpm). La velocidad de agitación debe mantenerse uniforme a lo largo de la prueba y se considera un rango de +/- 4% de la velocidad especificada.

B. Temperatura

La mayoría de las pruebas de disolución son realizadas a 37°C, se acepta un rango de +/- 0,5°C. La temperatura del medio de disolución debe ser controlada durante todo el test, debiendo evitarse variaciones significativas.

C. Duración de la prueba

El tiempo de duración de la prueba se encuentra descrito en la monografía individual del producto, siendo este variable para cada producto.

D. Medio de disolución

El medio de disolución debe ser elegido en concordancia con el pH fisiológico se absorberá el principio activo, los más comunes son el Ácido clorhídrico 0.1N,

agua, buffers, y los que contienen surfactantes. El pH del medio tendrá una variación máxima aproximada de 0.05 unidades.

E. Volumen

Es la cantidad de medio de disolución empleado. El medio de disolución no debe estar saturado por la droga, generalmente se emplea un volumen mayor del necesario para disolver completamente al principio activo, el volumen normalmente empleado es de 500 a 1000 mL. Algunas drogas que no son muy solubles necesitan volúmenes mayores, en estos casos se emplean vasos de mayor capacidad (19).

3.5.4 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Durante el desarrollo de un medicamento, es necesario realizar las pruebas biofarmacéuticas que garanticen la eficacia y seguridad de la formulación desarrollada. Dentro de estas pruebas se realizan los ensayos de disolución, donde está contemplado el perfil de disolución, pudiéndose determinar la similitud entre el producto desarrollado y un producto de referencia (18, 20).

Los perfiles de disolución pueden ser considerados similares en virtud de demostrar un perfil de similitud general y similitud en cada tiempo de muestreo. La comparación de perfiles de disolución puede ser realizada empleando métodos de modelo dependiente o de modelo independiente (18, 20).

3.5.4.1 MODELOS

A. MODELO DEPENDIENTE

Se refiere a la caracterización de la cinética que dirige la disolución del principio activo que se encuentra en la forma farmacéutica. Relaciona la ecuación de Noyes-Whitney que rige los procesos de disolución, se relaciona la superficie de las partículas en disolución con las cinéticas que la gobiernan, de manera que el fármaco mantiene una superficie constante durante el proceso de

disolución su ajuste lineal es de orden cero, mientras que cuando la superficie del fármaco varía con el tiempo se suele ajustar a cinéticas de primer orden o de raíz cúbica (18).

B. MODELO INDEPENDIENTE

Los perfiles de disolución de las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata pueden ser comparados realizando un análisis independiente basado en el cálculo de los factores de diferencia (f_1) y de similitud (f_2). Ambos factores pueden utilizarse si se cumple:

- Tener 3 ó 4 tiempos de muestreo
- Tener por lo menos 12 valores individuales para cada tiempo de muestreo.
- Las medidas del producto desarrollado y del producto de referencia deben realizarse en las mismas condiciones, tomando las muestras a iguales tiempos.

Para poder usar los datos de disolución:

- El coeficiente de variación en el primer punto de muestreo no debe ser superior al 20%
- El coeficiente de variación en el resto de los puntos de muestreo no deben superar al 10% (18).

FACTOR DE DIFERENCIA f_1

Este factor es usado para calcular el porcentaje de diferencia entre las 2 curvas a cada tiempo, así mismo es una medida del error relativo entre ambas. La siguiente ecuación define este factor:

$$f_1 = \left\{ \left[\sum_{t=1}^n [R_t - T_t] \right] / \left[\sum_{t=1}^n R_t \right] \right\} \cdot 100$$

Donde:

n : número de tiempos de muestreo

R_t : porcentaje de disolución del producto de referencia a tiempo t

T_t : porcentaje de disolución del producto desarrollado a tiempo t

FACTOR DE SIMILITUD f_2

Este factor es usado para calcular el porcentaje de similitud entre los 2 perfiles de solución (del producto desarrollado y del referencial). La siguiente ecuación define el factor:

$$f_2 = 50 \cdot \text{Log} \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

Donde:

R_t : porcentaje disuelto a cada tiempo del producto de referencia

T_t : porcentaje disuelto a cada tiempo del producto desarrollado (18).

3.6. DILTIAZEM CLORHIDRATO

El Diltiazem HCl pertenece a una clase de medicamentos llamados bloqueadores de los canales de calcio (22, 23).

3.6.1 CARACTERÍSTICAS FÍSICO QUÍMICAS (19, 22, 23, 24)

- Descripción: Polvo cristalino blanco e incoloro
- Nombre químico: 1,5-benzotiazepina-4(5H)-ona,3-(acetoxi)-5-[2-(dimetilamino)-etil]-2,3-dihidro-2-(4-metoxifenil) clorhidrato
- Fórmula molecular: $C_{22}H_{26}N_2O_4S.HCl$
- Peso molecular: Diltiazem clorhidrato 450,98
- Solubilidad: Soluble en agua, cloroformo, ácido fórmico y metanol. Moderadamente soluble en etanol deshidratado. Prácticamente insoluble en éter y benceno.
- Punto de fusión: 207-210°C con descomposición.

- Almacenamiento: Conservar en envases bien cerrados y protegidos de la luz.
- Estructura molecular:

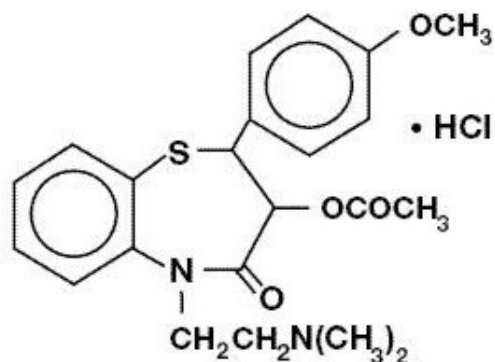


GRÁFICO N° 1. Estructura molecular de Clorhidrato de Diltiazem

3.6.2 FARMACOCINÉTICA (22, 23)

- Absorción: El Diltiazem presenta una buena absorción
- Biodisponibilidad: Presenta una biodisponibilidad de +/-40%, sufriendo metabolismo del primer paso.
- Unión a proteínas: Relativamente alta 70-80% de los cuales una 35-40% se une con la albúmina.
- Biotransformación hepática: Se realiza a través del citocromo P450, resultando como los metabolitos activos: desacetildiazem y N-desmetildiazem.
- Vida media: oral (tabletas): +/- 20-30 minutos inicial
Intravenoso : +/-3.4 horas
- Duración de la acción: 30-60 minutos (tabletas).

- Concentración máxima: se logra de 2 a 3 horas después de la administración (tabletas).
- Efecto terapéutico máximo: Antihipertensivo: en 2 semanas
- Eliminación: Biliar y renal, del 2 al 4% se elimina tal cual (para tabletas).

3.6.3 FARMACODINAMIA

Aunque el mecanismo de acción de los agentes bloqueadores del canal de calcio no esté bien definido, se piensa que hay una inhibición de la entrada de calcio en áreas selectivas voltaje-sensibles denominadas “canales lentos” que se encuentran a lo largo de la membrana celular. Reduciendo la concentración intracelular de calcio en las células de la musculatura lisa cardíaca y vascular, ocurre una dilatación tanto de las arterias coronarias y periféricas como de las arteriolas lo que podría reducir el ritmo cardíaco, disminuyendo la contractibilidad del miocardio; creando un efecto inotrópico negativo; y disminuyendo también la conducción nodal auriculo-ventricular. Una dilatación de la vasculatura periférica producida por el diltiazem, reduce la presión sistémica, esto disminuye de la tensión en la pared miocardio reduciendo a su vez el oxígeno necesario en los tejidos del mismo. En la angina una relajación de las arterias coronarias y una inhibición de los espasmos en la arteria coronaria mejorarán el flujo sanguíneo y el suministro de oxígeno para el tejido miocárdico (23).

Por otro lado el efecto antihipertensivo se logra al reducirse la resistencia vascular periférica total como resultado de la vasodilatación (23).

3.6.4 FARMACOLOGÍA Y USO

El Diltiazem es una benzotiazepina considerada antagonista de los canales del Ca^{++} . Éste fármaco es usado clínicamente para el tratamiento en pacientes que presenten angina de pecho e hipertensión. El efecto que produce en la conducción aurículo-ventricular y en la frecuencia del marcapasos en el nodo

sinusal va a depender del retraso en la recuperación del calcio que ocasione el fármaco en el canal. La frecuencia del marcapasos en el nodo sinusal se ve entonces disminuido por el efecto del diltiazem tornándose lenta la conducción aurículo-ventricular. Por los efectos que produce este fármaco también es usado para el tratamiento de la hipertensión (22, 23).

La dosis recomendada inicial para el tratamiento tanto como antianginoso y antihipertensivo es de 30mg de tres a cuatro veces al día, debiendo incrementarse la dosis gradualmente en intervalos de uno o dos días según sea necesario (23).

IV. PARTE EXPERIMENTAL

4.1. ETAPA PILOTO

Se fabricaron dos pilotos (A y B), ambos con igual fórmula cuali-cuantitativa, fueron fabricados por compresión directa bajo las mismas condiciones y con los mismos equipos. El tamaño de los lotes piloto fue de 5000 tabletas cada uno.

Fórmula cualitativa:

<i>INSUMO (función)</i>	<i>FABRICANTE</i>
Diltiazem HCl (principio activo)	Nicholas Piramal LTD. India
Hidroxipropil metilcelulosa 15 cps (HPMC) (retardante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Lactosa monohidratada (diluyente)	The lactose Company of New Zealand. Nueva Zelanda
Almidón pregelatinizado (deslizante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Dióxido de silicio coloidal (deslizante)	Degussa. Alemania
Estearato de magnesio (lubricante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Colorante rojo FD&C N° 40 (colorante)	Warner Jemkinsson. USA

4.1.1. EQUIPOS Y MATERIALES

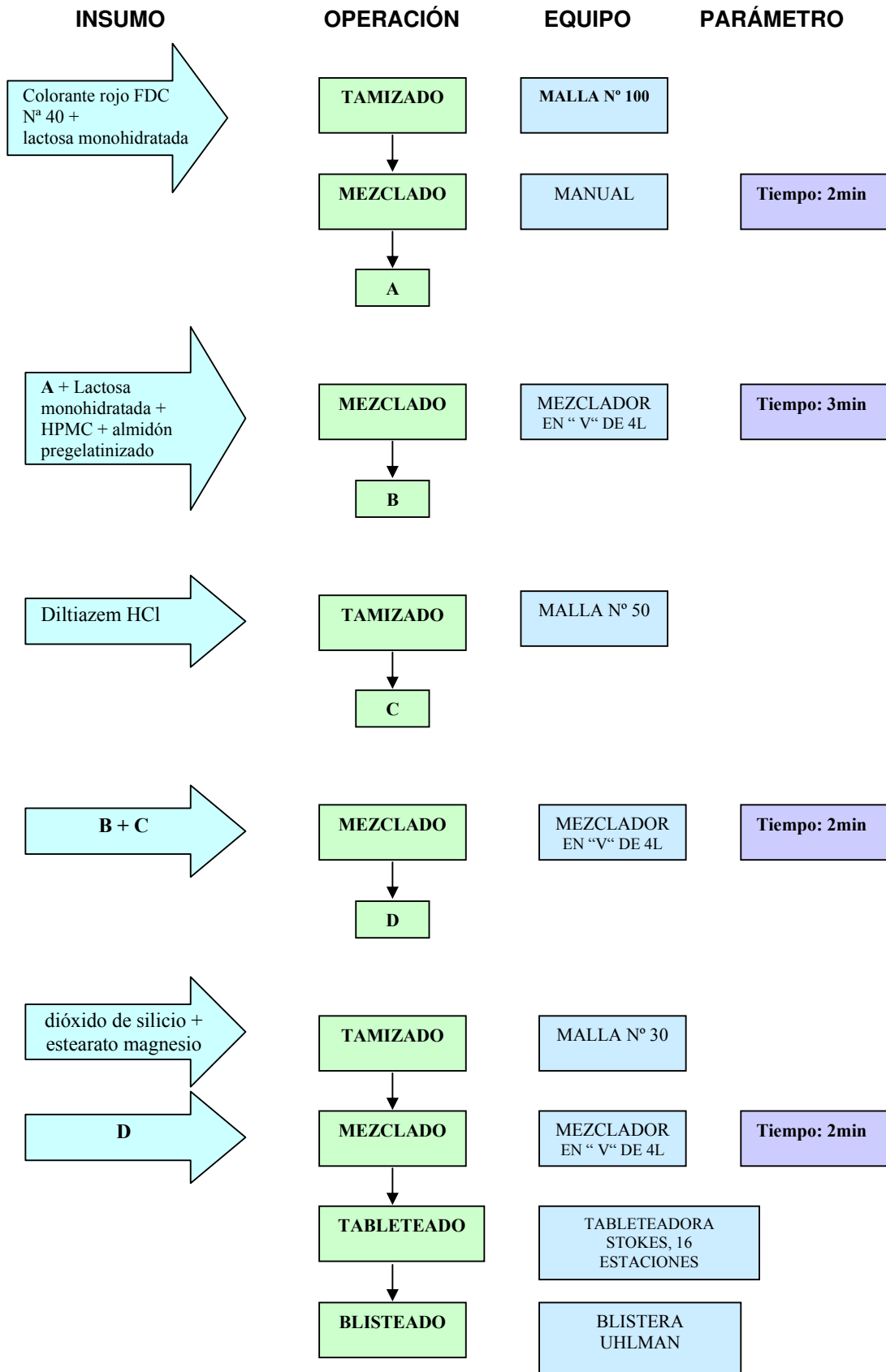
FABRICACIÓN

- Balanza Mettler Toledo, modelo, modelo PM30.
- Mezclador en "V" Erweka de 4L de capacidad.
- Mallas N°30, 50 y 100 de acero inoxidable.
- Tableteadora Stokes, modelo 512-1 de 16 estaciones.
- Blistera Uhlman, modelo UPS 200.
- Bolsas de polietileno.
- Cucharones de acero inoxidable.
- Blister de aluminio y cinta PVC ámbar de 250 micras, PVC/PVdC ámbar de 250/60 micras.

ANÁLISIS

- Durómetro Sotax, modelo HT1.
- Friabilizador Erweka, modelo TAR-200.
- Balanza analítica Sartorius, modelo A2005.
- Disolutor Distek, modelo 2100C.
- Espectrofotómetro Hewlet Packard, 8452A con arreglo de diodos, celda de cuarzo.
- HPLC Agilent Technologies 1200, con arreglo de diodos.

4.1.2 PROCEDIMIENTO



4.1.3 PERFIL DE DISOLUCIÓN

Las condiciones para la comparación de ambos perfiles de disolución fueron iguales para ambos productos, los tiempos de muestreo fueron a los 120, 150, 180 y 210 minutos, con una muestra de 12 unidades de cada producto. El estudio se realizó entre el lote piloto B correspondiente a diltiazem 60mg tabletas y el producto de referencia Tilazem[®] 60mg tabletas, del Laboratorio Parke Davis. Este análisis se llevó a cabo según la monografía oficial vigente correspondiente a la USP 29, que tiene las siguientes condiciones:

- Aparato: Número 2
- Medio: Agua
- Volumen: 900mL
- Temperatura: 37°C +/- 0.5°C
- Velocidad: 75 rpm
- Longitud de onda: 239 nm
- Equipo: Espectrofotómetro.

4.2. ETAPA INDUSTRIAL

Una vez obtenidos los resultados conformes del estudio de estabilidad para ambos pilotos se procedió a la fabricación de los lotes industriales (C, D y E), los mismos que fueron fabricados por compresión directa bajo las mismas condiciones que los lotes pilotos. El tamaño de los lotes industriales fue de 1 000 000 de tabletas cada uno. El procedimiento llevado a cabo para la fabricación de los lotes se observa en el anexo 1.

El ambiente para la fabricación fue un ambiente controlado de características:

Humedad: 41%HR

Temperatura: 21°C

Protegido de la luz durante todo el proceso.

Fórmula cualitativa:

INSUMO (función)

FABRICANTE

Diltiazem HCl (principio activo)	Nicholas Piramal LTD. India
Hidroxipropil metilcelulosa 15 cps(HPMC) (retardante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Lactosa monohidratada (diluyente)	The lactose Company of New Zealand. Nueva Zelanda
Almidón pregelatinizado (deslizante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Dióxido de silicio coloidal (deslizante)	Degussa. Alemania
Estearato de magnesio (lubricante)	Zhejiang Zhongbao I/E. China
Colorante rojo FD&C N° 40 (colorante)	Warner Jemkinsson. USA

4.2.1. EQUIPOS Y MATERIALES

FABRICACIÓN

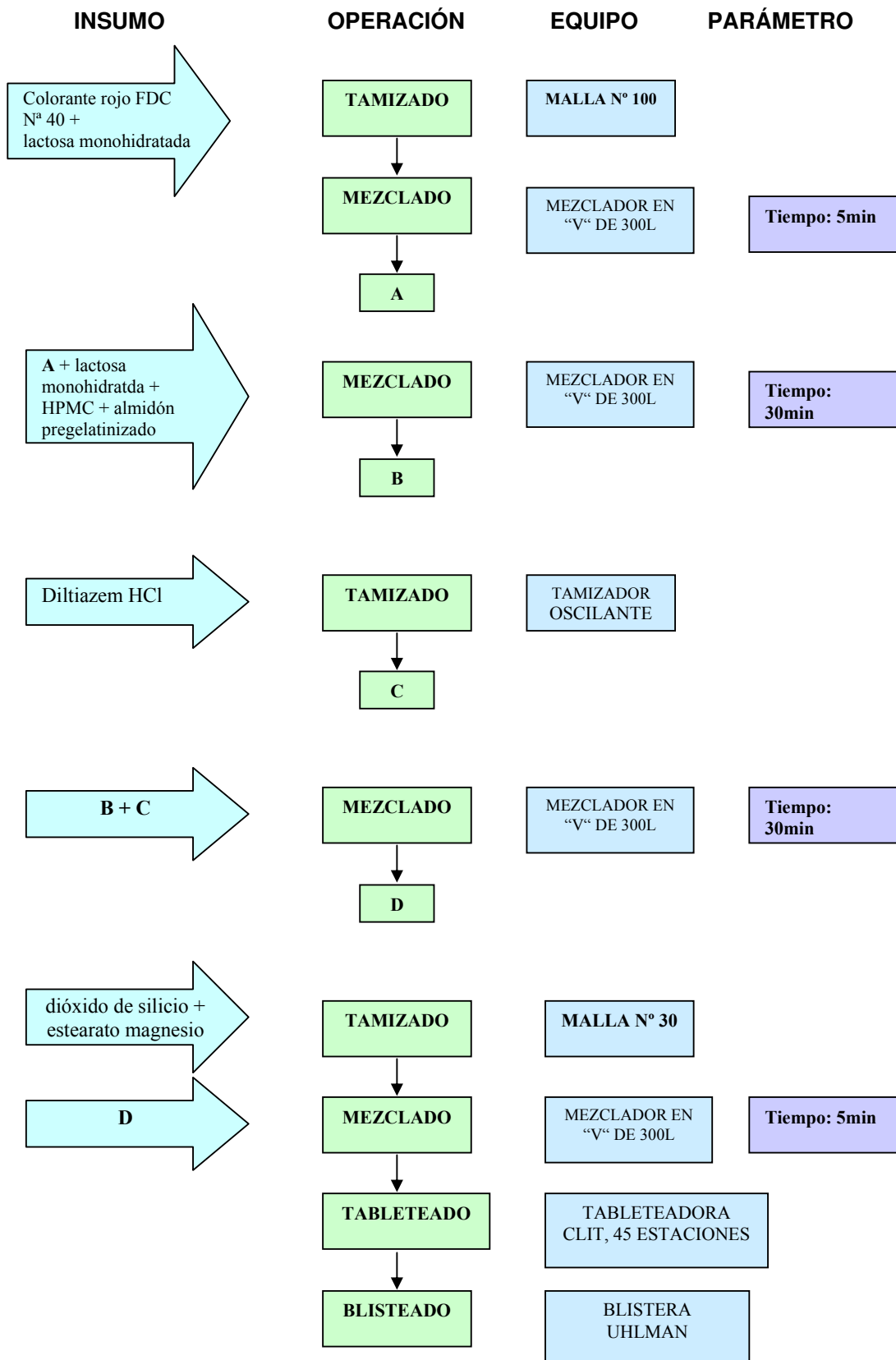
- Balanza Mettler Toledo, modelo PM30
- Mallas N°30, y 100 de acero inoxidable.
- Tamizador Oscilante Colton.
- Mezclador en "V" Erweka, modelo CCF 3-4, de 300L de capacidad
- Tableteadora Clit, modelo PRESS CJBB-45, de 45 estaciones.
- Blistera Uhlman, modelo UPS 200
- Bolsas de polietileno
- Cucharones de acero inoxidable
- Blister de aluminio y cinta PVC ámbar de 250 micras, PVC/PVdC ámbar de 250/60 micras.

ANÁLISIS

- Durómetro Sotax, modelo HT1
- Friabilizador Erweka, modelo TAR-200

- Balanza analítica Sartorius, modelo A2005
- Disolutor Distek, modelo 2100C
- Espectrofotómetro Hewlet Packard, modelo 8452A con arreglo de diodos, celda de cuarzo
- HPLC Agilent Technologies 1200, con arreglo de diodos

4.2.2 PROCEDIMIENTO



4.3. ESPECIFICACIONES

4.3.1 ESPECIFICACIONES PARA LOTE PILOTO

CUADRO Nº 12

Especificaciones para lotes piloto de diltiazem 60mg tabletas

ENSAYO	ESPECIFICACIONES*
1. ASPECTO	Tableta circular, biconvexa, de color ligeramente rosado.
2. PESO PROMEDIO	250mg/tab +/- 5% (237.5-262.5)mg/tab **
3. IDENTIFICACIÓN Diltiazem clorhidrato	Debe cumplir
4. DUREZA	Mayor de 5Kp***
5. FRIABILIDAD	Menor de 0.5%***
6. DISOLUCIÓN	No mas de 60%(Q) de Diltiazem clorhidrato se libera en 30 minutos
	No menos de 75%(Q) de Diltiazem clorhidrato se libera en 3 horas
7. CONTENIDO/TABLETA Diltiazem clorhidrato	90%-110% (54.0 - 66.0)mg/tab
8. RECuento MICROBIANO Bacterias aerobias Hongos y levaduras Elementos Patógenos: <i>E. Coli</i> <i>Salmonella</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	No mayor de 1000 UFC/g No mayor de 100 UFC/g Ausente en 10g Ausente en 10g Ausente en 10g Ausente en 10g

* Según USP 29

**Según BP 2006

***Según Técnica propia

4.3.2 ESPECIFICACIONES PARA LOTE INDUSTRIAL

CUADRO Nº 13

Especificaciones para lotes industriales de diltiazem 60mg tabletas

ESPECIFICACIONES PARA LOTES INDUSTRIALES DE DILTIAZEM 60mg TABLETAS	
ENSAYO	ESPECIFICACIONES*
1. ASPECTO	Tableta circular, biconvexa, de color ligeramente rosado.
2. PESO PROMEDIO	250mg/tab +/- 5% (237.5-262.5)mg/tab **
3. IDENTIFICACIÓN Diltiazem clorhidrato	Debe cumplir
4. DUREZA	Mayor de 5Kp***
5. FRIABILIDAD	Menor de 0.5%***
6. DISOLUCIÓN	No mas de 60%(Q) de Diltiazem clorhidrato se libera en 30 minutos
	No menos de 75%(Q) de Diltiazem clorhidrato se libera en 3 horas
7. CONTENIDO/TABLETA Diltiazem clorhidrato	90%-110% (54.0 - 66.0)mg/tab
8. UNIFORMIDAD DE CONTENIDO	85%-115% DSR ≤6%
9. RECuento MICROBIANO Bacterias aerobias Hongos y levaduras Elementos Patógenos: <i>E. Coli</i> <i>Salmonella</i> <i>P. aeruginosa</i> <i>S. aureus</i>	No mayor de 1000 UFC/g No mayor de 100 UFC/g Ausente en 10g Ausente en 10g Ausente en 10g Ausente en 10g

* Según USP 29

**Según BP 2006

***Según Técnica propia

V. RESULTADOS

5.1 RESULTADOS FISICOQUÍMICOS DE LOS LOTES PILOTOS A y B

Tabla N° 1

5.2 RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

5.2.1 VALORES DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN

TABLA N°2

Resultados del perfil de disolución: producto de referencia y fórmula desarrollada

	PORCENTAJE PROMEDIO DE DISOLUCIÓN			
	120 minutos	150 minutos	180 minutos	210 minutos
TILAZEM ® 60mg tabletas	93.93%	93.09%	93.36%	92.27%
DILTIAZEM 60mg tabletas (PILOTO B)	77.88%	88.05%	93.98%	94.50%

5.2.2 FACTOR DE DIFERENCIA (f_1) Y SIMILITUD (f_2)

TABLA N° 3

Factor de diferencia y similitud de la fórmula desarrollada

PRODUCTO	f_1 (0-15)	f_2 (50-100)
DILTIAZEM 60mg TABLETAS (PILOTO B)	6.4	53.41

5.3 RESULTADOS ESTABILIDAD ACELERADA DEL PILOTO A

Tabla N° 4 y 5

5.4 RESULTADOS ESTABILIDAD ACELERADA DEL PILOTO B

Tabla N° 6 y 7

5.5 RESULTADOS FISICOQUÍMICOS DE LOTES INDUSTRIALES C, D y E

Tabla N° 8

5.6 RESULTADOS ESTABILIDAD ACELERADA DE LOTE INDUSTRIAL D

Tabla N° 9

VI. DISCUSIÓN

El principio activo en una forma farmacéutica se encuentra en contacto con uno o más excipientes, estos pueden afectar la estabilidad de la droga, por lo tanto es esencial una buena selección de los mismos.

En la estructura química de la molécula del diltiazem clorhidrato, no existen grupos amino secundarios, ni primarios (gráfico N° 1), algunos autores han reportado reacciones de la lactosa con ciertos principios activos que poseen este grupo funcional (25, 26), el diltiazem clorhidrato es un principio activo no higroscópico por lo que se elige la lactosa monohidratada modificada (lactosa spray – dried) como diluyente ya que posee buenas características de fluidez y compactabilidad para su empleo en compresión directa. (7).

En la formulación también se incluye almidón pregelatinizado. Es un excipiente multifuncional, por tener propiedades como desintegrante, lubricante y deslizante (27). Existen estudios previos donde se reseña el empleo de almidón pregelatinizado en matrices de hidroxipropil metilcelulosa(28), además se aprovecha sus propiedades como deslizante, que ayudan a contrarrestar algunas dificultades en la fluidez de la mezcla, derivada del empleo de hidroxipropil metilcelulosa (29).

En la prueba de disolución se determina un primer control a los 30 minutos donde la cantidad de droga disuelta debe ser menor al 60%, esto se explica por el denominado “dose dumping”, con lo que se trata de minimizar las reacciones adversas propias del diltiazem (bradicardia e hipotensión) si ocurriera una disolución total del principio activo en corto tiempo (30), por este motivo es necesario incluir en la formulación un retardante de la disolución.

Se empleó una matriz hidrofílica porque es un sistema simple y robusto, pudiéndose aplicar además, el método de compresión directa para la fabricación de las tabletas (10). En adición, las matrices hidrofílicas empleando hidroxipropil metilcelulosa pueden ser reprocesadas, manteniendo sus características de liberación modificada (31). En un estudio previo (12), se

compara el efecto de matrices plásticas, matrices con polímeros hidrofóbicos e hidrofílicos en formulaciones de liberación controlada de diferentes principios activos incluyendo aquellos hidrosolubles como diltiazem clorhidrato (12).

En las formas farmacéuticas de liberación controlada de diltiazem se han empleado matrices hidrofílicas en base a la hidroxipropil metilcelulosa (32, 33), el mecanismo por el cual se logra un retardamiento de la disolución involucra una humectación del polímero, a medida que el agua difunde en la tableta, partículas individuales del polímero de hidroxipropil metilcelulosa se hidratan, hinchan y coalescen formando una fase viscosa al exterior de la tableta (Figura N° 2). Esta fase viscosa actúa como una barrera tanto para el ingreso de agua como para la liberación del principio activo. En la superficie de la matriz de hidroxipropil metilcelulosa, las cadenas poliméricas se desintegran y se produce una mayor dilución en la concentración del polímero en la matriz hidratada originando mayor liberación del principio activo (34). Una formación rápida del gel es crucial para evitar una desintegración de la tableta y prevenir una liberación rápida del principio activo. Actualmente se usa la hidroxipropil metilcelulosa 2910 debido a que la proporción de grupos hidroxipropil (hidrofílico) vs metoxilo (relativamente hidrofóbico) favorece esta pronta formación de gel en las tabletas (35).

En la formulación también se emplea el dióxido de silicio coloidal por favorecer el deslizamiento de la mezcla. Como lubricante se empleó el estearato de magnesio, para evitar los problemas que ocurren generalmente durante el proceso de tableteado; flujo no adecuado o pegado en matriz/punzón (12).

Para facilitar una buena incorporación del colorante rojo N° 40, éste se distribuyó en parte de la lactosa monohidratada, tamizando esta mezcla por malla N° 100, disminuyendo la presencia de puntos oscuros en la tableta.

Las operaciones de fabricación y tableteado se realizaron bajo condiciones de humedad controlada (menor a 45% de humedad relativa en las áreas).

Los controles de dureza, friabilidad y peso promedio son de suma importancia durante el proceso del tableteado (38), los resultados obtenidos en controles de los lotes pilotos (tabla N° 1), nos permitía prever que el proceso de tableteado en los lotes industriales podría ser de alto rendimiento, esta presunción fue corroborada con los datos de rendimiento de la tableteadora obtenidos en la fabricación de los dos primeros lotes industriales (datos no mostrados en este trabajo).

La dureza de una tableta debe ser suficiente para soportar la manipulación durante el proceso de acondicionamiento, distribución y manipulación por parte del consumidor. En los resultados se observa que los lotes pilotos e industriales presentaron valores dentro del parámetro establecido (Tabla N° 1 y 10, gráfico N° 5 y 8). Los resultados no sufrieron variaciones significativas en los lotes sometidos a estabilidad acelerada (Gráficos N° 11, 17, 23 y 31).

Como se aprecia en la figura N° 3, a los 30 minutos de estar expuestas a un medio acuoso, el producto desarrollado no se desintegran, lo que se observa es un hinchamiento de las tabletas, por ese motivo no se considera la prueba de desintegración dentro de las especificaciones (19).

Los lotes piloto A y B fueron acondicionados en dos materiales de empaque, aluminio blister PVC (Polivinil cloruro) ámbar de 250 micras de espesor y aluminio blister PVC/PVdC (Cloruro de polivinilideno) ámbar de 250/60 micras de espesor. Los resultados obtenidos en el estudio de estabilidad acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C} / 75\% \text{ HR} \pm 5\%$) para aspecto, dureza, contenido y disolución en ambos pilotos, no indican una diferencia significativa al comparar ambos tipos de empaque, ya que al finalizar el estudio de estabilidad cumplen con especificaciones y los resultados son bastante similares.

Se observa en las tablas 6, 7, 8 y 9 que las tabletas mantienen un peso promedio sin mayor variación a lo largo del estudio de estabilidad acelerada en ambos tipos de empaque, lo que tiene relación con los controles en proceso referentes al tamaño de la tableta (anexo N° 1 y figura N° 1) .

Referente al contenido, se obtuvo un valor más bajo al finalizar el estudio de estabilidad para el PVC ámbar en comparación con el PVC/PVdC ámbar, sin embargo ambos resultados se encuentran dentro de las especificaciones y la variación obtenida en PVC se considera como no significativa (gráficos N° 9 y 12) (16). En los gráficos 10 y 13 se observan resultados de disolución similares en ambos empaques con valores de 94.90% y 94.98% (a las 3 horas en PVC y PVC/PVdC ámbar respectivamente).

El uso de determinados excipientes pueden llevar a una degradación del principio activo (36), sin embargo la formulación se desarrolló con excipientes ampliamente estudiados. Evaluando los resultados obtenidos en la estabilidad acelerada de los piloto A y B, y teniendo en cuenta el material de empaque empleado en productos similares existentes en el mercado, se decidió que el emplear aluminio blister PVC ámbar de 250 micras en los lotes industriales. En las siguientes líneas nos referiremos a los resultados en pilotos y lotes en aluminio blister PVC ámbar de 250 micras.

Durante el desarrollo de una nueva formulación el perfil de disolución es un parámetro a tomar en cuenta para determinar la similitud entre la fórmula desarrollada y un producto de referencia (18, 35). Observamos en el gráfico N° 2, que las curvas de ambos productos presentan un comportamiento similar a lo largo del tiempo de análisis, lo cual corrobora los resultados obtenidos (Tabla N° 3).

El contenido de una formulación es un parámetro a considerar de suma importancia ya que independientemente de la cantidad de principio activo que sea absorbida, nos permite saber la cantidad exacta de principio activo que fue administrada (15, 16). De acuerdo a los estudios de estabilidad acelerada, podemos observar en las tablas N° 6 y 8 que se mantiene un dosaje sin variaciones significativas, sin embargo en la tabla N° 1 y el gráfico N° 9 vemos que el estudio correspondiente al piloto A, finaliza con un valor de 91.54%, que si bien es cierto estaría casi en el margen inferior, pero no se considera una variación significativa, sobre todo teniendo en cuenta que se inició el estudio con 94.73% de contenido. Con respecto a los valores iniciales en el contenido

de ambos pilotos, pueden ser explicados por las pérdidas inherentes a la fabricación a pequeña escala.

La solubilidad del principio activo es otro parámetro importante a tener en cuenta, el clorhidrato de diltiazem es soluble en agua, y es ésta su medio de disolución (7, 19). La disolución es una prueba crítica en lo que refiere a formas farmacéuticas sólidas (1, 17). Observando los datos del estudio de estabilidad acelerada de ambos pilotos, no vemos diferencia significativa en los resultados de la prueba de disolución en ambos tiempos (gráfico N° 26). Si bien es cierto existen diferencias entre las durezas de ambos pilotos (gráfico N° 28), no existe variación significativa en los resultados de disolución.(gráfico N° 26), este resultado tiene a su vez concordancia con autores que establecen que la fuerza de compresión no tiene influencia considerable en la disolución de productos que contengan matrices hidrofílicas de hinchamiento ilimitado (21).

VII. CONCLUSIONES

1. La formulación desarrollada por compresión directa, para tabletas de Diltiazem 60mg cumple los parámetros de calidad establecidos en la USP 29.
2. Los estudios de estabilidad acelerada ($40^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ / 75% HR \pm 5%) realizados en el empaque aluminio blister PVC ámbar de 250 micras de espesor, tanto para pilotos A y B como para el lote industrial D fueron conformes al no observarse variaciones significativas durante su desarrollo.
3. Es factible la fabricación de lotes industriales de tabletas de Diltiazem 60mg por compresión directa.

VIII. RECOMENDACIONES

1. Considerar durante la etapa piloto el uso de equipos que cumplan la misma función con respecto a los usados en la fabricación de los lotes industriales.
2. Se recomienda continuar con los estudio de estabilidad a largo plazo tanto de los lotes pilotos (ambos tipos de empaque) e industriales, para obtener datos en un mayor tiempo de almacenamiento del producto.
3. Se recomienda implementar la validación del proceso de fabricación del producto.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lieberman H, Lachman L, Schwartz J. Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Vol 1. 2ª Edición. New York, USA: Editorial Marcel Dekker Inc. pp. 5-13, 57-68, 77-78, 88-121, 197, 203-224.
2. Swarbrick J. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. Update supplement. 2ª Edición New York, USA: Editorial Marcel Dekker Inc. 2002.pp. 208 – 227; 509 – 530; 908 – 928; 939 – 947; 1242 – 1265; 1646 – 1655; 1663 – 1684; 3193 – 3216; 3553 – 3567; 3653-3672.
3. Grekas N. Specifications of chemical substances for pharmaceutical use. Pharmaceutical Technology, Europe. 2005. Vol 17. (10). pp. 24-32.
4. Internacional Conference on Harmonization. Pharmaceutical Development, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q8. Noviembre 2005.
5. Genaro A. Problem solver and Reference Manual. 1998. pp 4-18.
6. FDA. Guidance for Industry. Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System. (citado 16 Ago 2006)
disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3618fnl.pdf>
7. Swarbrick J. Enciclopedia of Pharmaceutical Technology. Update supplement. 2ª Edición. New York, USA: Editorial Marcel Dekker Inc. 2004. pp. 74-75, 443-454
8. Velasco V, Et Al. Lubrificantes en la elaboración de comprimidos Industria farmacéutica. 1997. Madrid. pp. 32-41
9. Kibbe A. Handbook of Pharmaceutical excipients. 3ª Edición. Washington DC: American Pharmaceutical Association & Pharmaceutical Press. 2000. pp. 160, 142, 307, 519.
10. The Dow Chemical company Using Dow excipients for Controlled Release of Drugs in hydrophilic Matrix Systems. (citado 25 nov 2006)
disponible en:
http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_05d2/09002f13805d2b56.pdf
11. Artalejo B, Del Pozo A, Fauli.C. Sistemas matriciales. Industria farmacéutica. 1988. Madrid. pp. 103-113
12. Reza S, Abdul M, Shabbir S. Comparative evaluation of plastic, hydrophobic and hydrophilic polymers as matrices for controlled-release drug delivery. J Pharm Pharmaceut Sci. 2003. Bangladesh Vol 6. (2). pp. 282-291
13. WHO. Accelerated Stability studies of widely used Pharmaceutical Substances under Simulated Tropical Conditions. pp. 1-2

14. Breña M. Diseño y desarrollo de una formulación para Gemfibrozilo 600mg tableta recubierta (tesis) Lima. UNMSM, Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2005
15. Burson J, Tabasco A. Estudio de estabilidad de medicamentos. Industria Farmacéutica. 1986. Madrid. Año I. (6). pp. 37-41
16. Internacional Conference on Harmonization. Evaluation for Stability Data, ICH Harmonised Tripartite Guideline, ICH Q1E. Febrero 2003.
17. Carstensen J, Rhodes C. Drug stability. Principles and Practices". 3ª Edición. New York, USA: Editorial Informa Healthcare. 2007. pp. 209, 237.
18. Guidance for Industry: Dissolution Testing of Immediate Released Solid Oral Dosage Forms (citado 05 Abr 2006)
disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/1713bp1.pdf>
19. United States Pharmacopeia Convention. The United States Pharmacopeia 29 NF 24. Rockville. USA: National Publishing Printing Company,. 2006. pp. 791-797, 2910-2919, 3495, 3475.
20. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for proprietary medicinal products. 1998. Note for guidance on the Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. Committee for proprietary medicinal products.
21. Holgado M, Fernandez-Arevalo M, Rabasco A. Sistemas de liberación controlada (III). Industria Farmacéutica. 1990. Madrid. Año V. (2). pp. 67-79.
22. Hardman J, Limbird L. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10ª Ed. Mexico D.F.: Editorial Mc Graw-Hill. 2002. pp. 901-903, 923, 959-960, 964-965, 1972.
23. Thomson Micromedex. Drug Information for the Health care Professional. USP DI. Vol I. 26th Ed. Massachusetts-USA. 2006. pp. 722-733
24. Merck & Co. Inc. The Merck Index. 12º Ed. New Jersey, USA: Editorial Merck Research Laboratories. 1996. pp. 3192
25. David D, et al. Maillard reaction of lactose and fluoxetine hydrochloride, a secondary amine. Journal of Pharmaceutical Sciences. 2000. Vol 87. (1). pp. 31-39
26. Qiu, Z et al. Kinetic study of the Maillard reaction between metoclopramide hydrochloride and lactose. International Journal of Pharmaceutics. 2005. Vol 303. Issues 1-2. pp. 20-30

27. Cal S, Et Al. Las lactosas como excipientes de comprimidos (I). *Industria Farmacéutica*. 2000. Madrid. Año XV. (1). pp. 123-130
28. Levina , M . Influence of Fillers, Compression Force, Film Coatings & Storage Conditions on Performance of Hypromellose Matrices. (citado 05 Mar 2007)
disponible en: <http://www.drugdeliverytech.com/cgi-bin/articles.cgi?idArticle=202>
29. Röhm Pharma polymers. Diltiazem HCl sustained release tablets. Index 4.2.6.4. Alemania.
30. Comunicación personal con Margareth Marques, Ph.D., Sr. Scientist de la U. S. Pharmacopeia.
31. Sheskey P, Cabelka T. Reworkability of Sustained-release Tablet Formulations Containing HPMC polymers. *Pharmaceutical Technology*. 1992. Argentina. Vol 16. (6). pp. 60-74.
32. Wong C, Peh K. Application of similarity factor in development of controlled-release diltiazem tablet. 2000. *Drug Dev Ind Pharm*. Vol 26. (7). pp. 723-730
33. Quiroga P. Et Al. Comparative Bioavailability of diltiazem Prolonged-release Oral Preparations. 2001. *Drug Dev Ind Pharm*. Vol 27. (10). pp. 1099-1106
34. Reynolds, Mitchell, Balwinsky. Investigation on the effect of tablet surface area/ volume on drug release from hydroxypropylmethylcellulose controlled release matrix tablets (citado 27 Sept 2006)
disponible en:
http://www.dow.com/PublishedLiterature/dh_01b6/09002f13801b69.pdf
35. Sood A, Ashokraj, Panchagnula R. Use of Extrusion-Sheronization to Develop Contolled-released Dossage forms for Diltiazem HCl. 2004. *Pharmaceutical Technology*. Argentina. (86). pp. 62-85.
36. Fong G, Cam S. HPLC in the Pharmaceutical Industry. New York, USA: Editorial CRC Press. 1991. pp. 174-176
37. Statistical Properties of the Dissolution Test of USP. (citado 28 Mar 2007)
disponible en:
http://www.dissolutiontech.com/DTresour/200408Articles/D200408_A03.pdf
38. Cornejo L, Cordero M. Evaluación de las propiedades farmacotécnicas en el diseño y formulación de tabletas de clorfenamina por compresión directa (tesis). Lima. UNMSM. Facultad de Farmacia y Bioquímica. 2007.

X. ANEXOS

Anexo 1. Registro de fabricación de diltiazem 60mg

REGISTRO DE FABRICACIÓN PARA DILTIAZEM 60mg TABLETAS

PRODUCTO DILTIAZEM 60 mg TABLETA	LOTE	O / T
--	-------------	--------------

CÁLCULO DE POTENCIA

CÓDIGO DE MATERIA PRIMA: XXXXXXXXXXXX

No. DE ANÁLISIS:

MATERIA PRIMA: DILTIAZEM CLORHIDRATO

LOTE :

POTENCIA :

Dosar el DILTIAZEM CLORHIDRATO al 100%

El ambiente debe tener una humedad relativa menor a 65%; temperatura entre 15°C - 25°C y proteger de la acción directa de la luz.

PARÁMETROS	REGISTRO
Humedad	
Temperatura	

REALIZADO POR:	VERIFICADO POR:
FIRMA :	FIRMA :
FECHA :	FECHA :

REVISION
XXX

REGISTRO DE FABRICACIÓN PARA DILTIAZEM 60mg TABLETAS

PRODUCTO DILTIAZEM 60 mg TABLETA	LOTE	O / T
--	-------------	--------------

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN

CONDICIONES GENERALES

El área debe estar limpia y ordenada. No debe existir materia prima ajena al lote que se va a fabricar.

PRECAUCIONES

El ambiente debe tener una humedad relativa menor a 50%; temperatura entre 15°C - 25°C y proteger de la luz; durante toda la fabricación.

SEGURIDAD

El personal que está en contacto directo con el producto debe utilizar equipo de protección personal: guantes quirúrgicos y mascarillas.

Seguir las normas BPM durante el proceso de fabricación. Procedimiento XXXXXXXX

VERIFICADO:

FECHA:

LIMPIEZA DE MAQUINA

OPERACION	CODIGO	MAQUINA	PRODUCTO ANTERIOR	RESPONSABLE DE LIMPIEZA	VERIFICADO POR
TAMIZADO					
MEZCLA					
HUMECTADO					
SECADO					
TAMIZADO					
MEZCLA FINAL					

PROCEDIMIENTO

FECHA

REALIZADO
POR

VERIFICADO
POR

1.-Identificar cada una de las materias primas de la fórmula. Verificar su peso.

2. Hacer una pre- mezcla por 5 minutos y tamizar por malla # 100:

COLORANTE ROJO FDC N°40 g **kg**
LACTOSA MONOHIDRATADA USPc/5 **kg**

No debe forzarse el paso del colorante a través de la malla; cualquier remanente, debe ser retirado, pesado, antes de continuar con el paso siguiente

3.- Cargar el mezclador con (2) y adicionar:

LACTOSA SUPER TAB.....4c/5 **kg**

Mezclar geoméricamente hasta obtener un color homogéneo en el mezclador.

4. Adicionar al mezclador:

HIDROXIPROPIL METIL CELULOSA 15 CPSb **kg**
ALMIDON PREGELATINIZADO USPd **kg**

Mezclar por 30 minutos.

Hi =

Ht =

5. Tamizar por malla # 50:

REVISION
XXX

REGISTRO DE FABRICACIÓN PARA DILTIAZEM 60mg TABLETAS

PRODUCTO DILTIAZEM 60 mg TABLETA	LOTE	O / T
--	-------------	--------------

DILTIAZEM CLORHIDRATO.....a kg
(CANTIDAD EXACTA POR AJUSTE DE POTENCIA.....kg)

6. Adicionar el paso (5) al mezclador:
Mezclar por 30 minutos.

Hi = Ht =

7. Hacer una pre – mezcla y tamizar por malla # 30 los siguientes insumos.
AEROSIL ®.....e kg
ESTEARATO DE MAGNESIO USPf kg

8. Adicionar el paso (7) al mezclador.
Mezclar por 5 minutos.

Hi = Ht =

9. Retirar la mezcla y colocar en tambores rotulados y provistos de bolsas plásticas.

10. Solicitar análisis a control de calidad para verificación de aspecto y humedad.

Muestreado por: Fecha:

Registrar los resultados en XXXXX.

OBSERVACIONES:

.....
.....
.....

COLOCAR DE MANERA ORDENADA Y VISIBLE LAS ETIQUETAS UTILIZADAS EN LA FABRICACION DEL PRODUCTO

REVISION
XXX

REGISTRO DE FABRICACIÓN PARA DILTIAZEM 60mg TABLETAS

PRODUCTO DILTIAZEM 60 mg TABLETA	LOTE	O / T
--	-------------	--------------

PROCEDIMIENTO DE FABRICACIÓN - TABLETEADO

CONDICIONES DEL ÁREA:

El área debe estar limpia y ordenada. No debe existir materia prima ajena al lote que se va a procesar.

PRECAUCIONES

El ambiente debe tener una humedad relativa menor a 50%; temperatura entre 19°C - 25°C y proteger de la luz; durante toda la fabricación

SEGURIDAD

El personal que está en contacto directo con el producto debe utilizar equipo de protección personal: guantes quirúrgicos y mascarillas.

Seguir las normas BPM durante el proceso de fabricación. Procedimiento XXXXXXXX

VERIFICADO POR:..... FECHA:.....

NOTA: en caso de producirse excesiva cantidad de polvo, utilizar un sistema de extracción adicional de apoyo.

LIMPIEZA DE MÁQUINA

OPERACIÓN	CÓDIGO	MÁQUINA	PRODUCTO ANTERIOR	RESPONSABLE	VERIFICADO POR
TABLETEADO					

ESPECIFICACIONES DE PROCESO:

Aspecto : Tabletas circulares, biconvexas de color ligeramente rosado.
 Peso promedio : 250 mg/tab
 Variación de peso : +/- 5% (237.5-262.5)mg/tab
 Dureza : Mínimo 5 kp
 Friabilidad : Máximo 1%
 Dimensiones
 Diámetro : 7,95 mm – 8,15 mm
 Altura : 4,60 mm – 4,90 mm

PROCEDIMIENTO	FECHA	REALIZADO POR	VERIFICADO POR
1.-Tabletear la mezcla obtenida utilizando punzones CIRCULARES SEMICONCAVOS de 8mm de diámetro.
2. Verificar peso de las tabletas.
3. Verificar dureza de las tabletas.
4. Solicitar análisis a XXXXXXXXX (Incluir % de humedad).
5. Registrar humedad de tabletas.
6. Continuar con el tableteado.
7. Colocar las tabletas en tamboras provistas de bolsas de polietileno.

COLOCAR DE MANERA VISIBLE LAS ETIQUETAS UTILIZADAS EN EL PROCESO XXXXXXXX

OBSERVACIONES:

REVISION
XXX

Anexo 2. Figuras de tabletas de Diltiazem 60 mg



FIGURA N° 1. Control de tamaño de una tableta de Diltiazem 60mg



FIGURA N° 2. Tabletas de Diltiazem 60mg a los 30 minutos en agua vs tabletas.

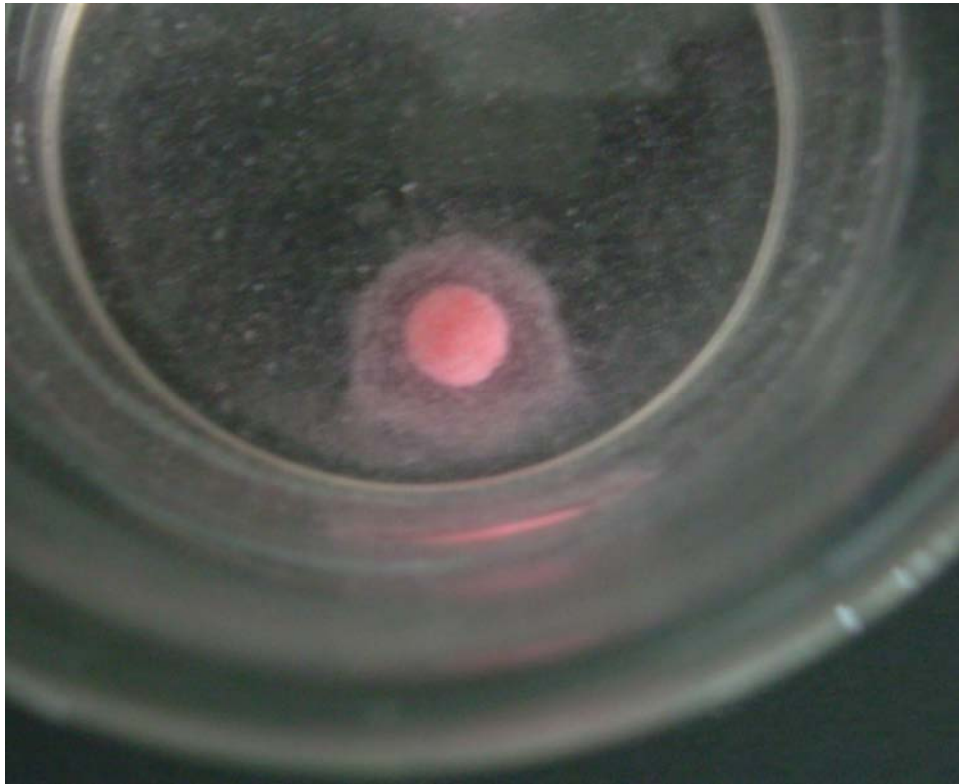


FIGURA N° 3. Tabletas de Diltiazem 60mg a los 60 minutos en agua

Anexo 3. Figuras de los equipos

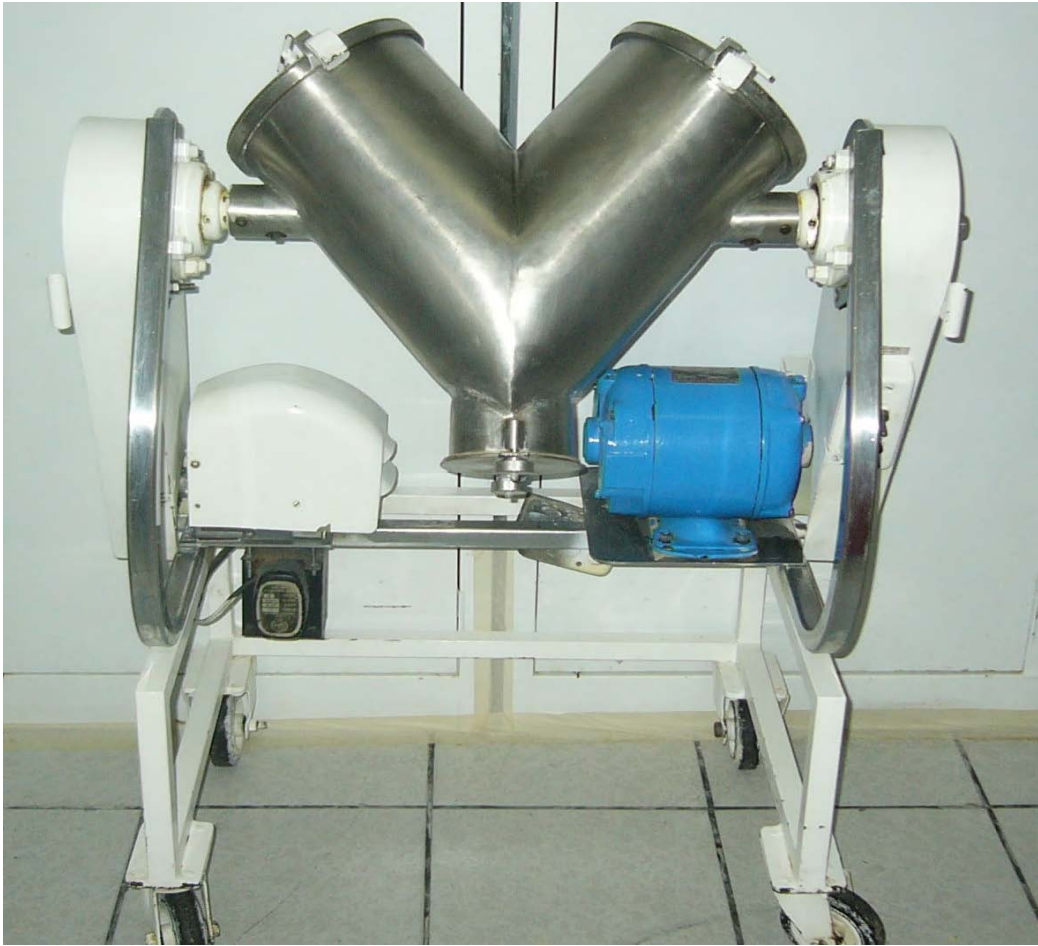


FIGURA N° 4. Mezclador en “V” de 4L.



FIGURA N° 5. Mezclador en "V" de 300L.



FIGURA N° 6. Tableteadora Stokes modelo 512-1 de 16 estaciones.



FIGURA N° 7. Tableteadora Clit, modelo PRESS CJBB-45, de 45 estaciones